

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn

Direktor: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

**STOFFWECHSELUNTERSUCHUNGEN BEI AMINOSÄURE-
INFUSION IN DER FRÜHEN POSTOPERATIVEN PHASE
MIT EINEM METHODISCHEN BEITRAG ZUR BESTIMMUNG
DER GESAMTPUFFERKAPAZITÄT DES VOLLBLUTES .**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Medizin des Fachbereichs Humanmedizin der
Philipps - Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

Ulrich Lips

aus Haan im Rheinland

Marburg 1974

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn

Direktor: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

**STOFFWECHSELUNTERSUCHUNGEN BEI AMINOSÄURE-
INFUSION IN DER FRÜHEN POSTOPERATIVEN PHASE
MIT EINEM METHODISCHEN BEITRAG ZUR BESTIMMUNG
DER GESAMTPUFFERKAPAZITÄT DES VOLLBLUTES .**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Medizin des Fachbereichs Humanmedizin der
Philipps - Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

Ulrich Lips

aus Haan im Rheinland

Marburg 1974



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Universität Marburg am 5.4.1974

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches.

Dekan: Prof. Dr. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. E. Struck

Correferent: Prof. Dr. H. Hamelmann

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1 Klinische Anwendung von Aminosäurelösungen	1
1.2 Historische Vorbemerkungen	2
2. PROBLEMSTELLUNG	4
2.1 Das postoperative Syndrom	4
2.2 Möglichkeiten der Stoffwechselbeeinflussung durch Aminosäureinfusion	5
2.3 Wahl des Infusionszeitpunktes	7
2.4 Zusammenfassung der Aufgabenstellung	8
3. METHODIK	9
3.1 Patientengut und Einteilung	9
3.2 Infusionslösungen und Infusionstechnik	13
3.3 Blutgewinnung und Konservierung	15
3.4 Blutgasbestimmung	17
3.4.1 pH-Wertbestimmung	17
3.4.2 Vollständige Säure-Basen-Analyse	17
3.5. Bestimmung der Pufferkapazität des Blutes durch Titration	17
3.5.1 Begriffsdefinition	18
3.5.2 Technischer Aufbau und Beschreibung der Geräte	18
3.5.3 Meßdurchführung	24
3.5.3.1 Titrierumgebung, Titrier- mittel, Titration	24
3.5.3.2 Berechnung der Meßwerte	26

	Seite
3.6 Biochemische Analysen	27
3.6.1 Pyruvat, Oxalacetat, Ecetacetat	27
3.6.2 β -Hydroxybutyrat	28
3.6.3 Lactat	29
3.6.4 Glucose	29
3.6.5 Harnstoff	30
3.6.6 Gesamtlipide	31
3.7 Statistische Auswertung	31
4. ERGEBNISSE	33
4.1 Der pH-Wert und die aktuelle CO_2 -Spannung	33
4.2 Säure-Basen-Haushalt und Pufferkapazität	35
4.3 Die Ketonkörper	38
4.3.1 Acetacetat	40
4.3.2 β -Hydroxybutyrat	42
4.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der Ketonkörper	42
4.4 Weitere biochemische Bestimmungen	42
4.4.1 Lactat	43
4.4.2 Pyruvat	45
4.4.3 Glucose	46
4.4.4 Harnstoff	47
4.4.5 Gesamtlipide	49
4.5 Zusammenfassende Ergebnisse	50
4.5.1 Säure-Basen-Haushalt	50
4.5.2 Biochemie	50
5. DISKUSSION	51
5.1 Anwendung von stickstoffhaltigen Infusionslösungen postoperativ	51

	Seite
5.2 Diskussion der Methodik	52
5.2.1 Wahl des Aminosäurepräparates	52
5.2.2 Diskussion der Titration	53
5.2.2.1 Methodik der Titration	53
5.2.2.2 Fehlerquelle bei der Titration	55
5.2.2.3 Genauigkeit der Messungen	55
5.3 Diskussion der Ergebnisse	56
5.3.1 Der Säure-Basen-Haushalt	56
5.3.2 Eiweißstoffwechsel und Energie- haushalt	59
5.3.3 Klinik	62
6. ZUSAMMENFASSUNG	63
7. LITERATURVERZEICHNIS	66

1. E I N L E I T U N G

1.1 Klinische Anwendung von Aminosäurelösungen.

Die Anwendung von Aminosäurelösungen ist heute im Rahmen einer ausgeglichenen parenteralen Ernährung notwendig. Die Indikationen für eine solche parenterale Ernährung sind weit gesteckt: Von gastrointestinalen Resorptionsstörungen bis zur Ernährung nach operativen Eingriffen am Magen-Darm-Trakt finden sich mannigfaltige Ursachen, die eine orale Nahrungszufuhr ganz oder teilweise unmöglich und daher eine totale oder substituierende parenterale Ernährung erforderlich machen, da es sonst durch den Katabolismus zur Einschmelzung wertvoller körpereigener Eiweiße kommt. Aber eine ausreichende kalorische Versorgung allein genügt hier nicht, sondern es muß zusätzlich die N-Bilanz ausgeglichen werden.

Da es insbesondere bei der eiweißkatabolen Stoffwechsellage nach Traumen jeglicher Art und nach Operationen (9, 19) wichtig ist, eine positive Stickstoffbilanz zu gewährleisten, muß dem Organismus die nötige Menge Eiweiß zugeführt werden. Die Möglichkeit, Plasma oder Vollblut zu infundieren ist mit den bekannten Nachteilen im Sinne von anaphylaktischen Reaktionen, Sensibilisierungsercheinungen, Serumhepatitis und Nebenwirkungen bei der Applikation, wie Erbrechen, verbunden. Deshalb geht man dazu über, mit Hilfe der heute zur Verfügung stehenden Aminosäurelösungen den Eiweißbedarf der Patienten zu decken (63). Dabei ist darauf zu achten, daß diese Lösungen entsprechend den Bedürfnissen des menschlichen Organismus zusammengesetzt sind und insbesondere die acht essentiellen Aminosäuren enthalten, die vom menschlichen Körper nicht synthetisiert werden können (ROSE, 60). Sind diese Bedin-

gungen nicht erfüllt, so kommt es zu den bekannten Ausfallerscheinungen.

Bei den heute angebotenen synthetisch hergestellten Aminosäurelösungen, die sich aus D- und L-Formen zusammensetzen, scheint es im Hinblick darauf, daß der Organismus die D-Formen nur ungenügend verwertet, angebracht zu sein, L-Aminosäuren zu infundieren (61).

1.2 Historische Vorbemerkung.

Der Beginn der Infusionstherapie liegt eigentlich im Jahre 1831, als der irische praktische Arzt O'SHANGNESSY an den Herausgeber des LANCET einen Briefrichtet, in dem er erstmalig den Wasser- und Salz-mangel bei Cholera beschreibt. Thomas LATTA (51) behandelte daher Cholerakranke mit Kochsalzlösung. LANDERER (48) berichtete 1866 über die erfolgreiche Kochsalztherapie bei Kreislaufschock und damit begann der Durchbruch der Infusionstherapie. Der gleiche Mann war es, der schon ein Jahr später, nämlich 1887, durch Infusion isotonischer Glucoselösung den ersten Schritt zur parenteralen Ernährung tat. Die Zuckerlösung sollte auch lange Zeit die einzige Möglichkeit der parenteralen Ernährung sein (23).

Etwa um die Jahrhundertwende herum gelang es dann ABDERHALDEN (7), die Notwendigkeit der Zufuhr einiger Aminosäuren zu erkennen. 1912 fand BUGLIA (21), daß die Infusion von Aminosäuren die richtige Form parenteraler Eiweißernährung sei. Die Einführung der Aminosäureinfusionstherapie ist, wie STEINBEREITHNER (68) beschreibt, ELMAN und WEINER (zitiert nach 68) zuzuschreiben, die 1939 durch Infusion von Aminosäurehydrolysaten ein Proteingleichgewicht erzielten. Ebenso gelang es MADDEN und WHIPPLE (54) 1940 bei ihren Plasmaphorese-Versuchen eine positive Stickstoff-

bilanz zu erzielen. Daß es sich in diesem Fall nicht um die Neubildung von Zelleiweiß, sondern um die Speicherung von biologisch inaktiven Proteinen handelte, konnte erst 1962 durch LANG (49) gesichert werden, der auch nachwies, daß freie Aminosäuren ein günstigeres Ausgangsmaterial für die Körpereiwweißbildung seien, als ungespaltene Proteine. Aber erst die grundlegenden Arbeiten von ROSE (60) und seinen Mitarbeitern über essentielle, nichtessentielle Aminosäuren und den Tagesminimalbedarf der einzelnen Substanzen in den Jahren 1949 bis 1955 konnten zusammen mit Arbeiten anderer Forscher, z.B. LEVERTON und SWENDSEID (53), dazu führen, daß amerikanische Ärzte die parenterale Ernährung mit Proteinhydrolysaten weiter verfolgten.

Die Verbreitung von Proteinhydrolysaten hielt sich aber in sehr engen Grenzen, da zahlreiche Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten und Schwierigkeiten in der Herstellung der gewünschten Zusammensetzung, eine breite klinische Anwendung unmöglich machten. Bereits 1940 beschritten SOHL und BLACKFAN den Ausweg aus den oben genannten Schwierigkeiten, indem sie Säuglingen reine kristalline Gemische von Aminosäuren mit gutem Erfolg verabreichten. Bei Erwachsenen wurden erstmals 1944 solche Lösungen eingesetzt. Das Hindernis des hohen Preises solcher Infusionen ist in den letzten Jahren durch wirtschaftliche Syntheseverfahren für Aminosäuren aus dem Wege geräumt worden, so daß die Fortschritte des Ersatzes der Proteinhydrolysate durch Gemische reiner Aminosäuren, die LANG (49) 1962 wie folgt beschreibt, voll ausgenutzt werden können:

1. Kein pyrogenes Material in der Infusionslösung.
2. Durch fehlende Peptide sind Verträglichkeit und Nutzeffekt deutlich besser.
3. Die Zusammensetzung der Lösung kann genau bestimmt, eingehalten und kontrolliert werden.

Für die Dosierung gelten auch heute noch die von ROSE 1955 herausgegebenen Zahlen über den Tagesminimalbedarf von Aminosäuren.

2. PROBLEMSTELLUNG

2.1 Das postoperative Syndrom.

DOHRMANN (27) bezeichnet das postoperative Syndrom als komplexe Stoffwechselstörung durch die Unfähigkeit, Wasser und Salze auszutauschen. HALDER (38) teilt in seiner Arbeit "Stoffwechselveränderungen bei chirurgischem Trauma" diese Veränderungen genauer in fünf Phasen ein:

1. Die Vorbereitungsphase, die also noch vor dem Operationstrauma liegt und durch Angst und Bettruhe schon zu Anorexie, Kaloriendefizit, negativer Stickstoffbilanz, Hyperglykämie, Glucosurie und Cholesterinerhöhung führt. Zur ersten Phase gehört auch noch die Narkose, in der es durch Sauerstoffmangel in den Geweben unter dem Abbau von Kohlehydraten zu einer Anhäufung von Lactat kommt.
2. Die 2. Phase wird als Veränderung beschrieben, die im direkten Anschluß an die Gewebszerstörung durch das chirurgische Trauma folgen: Im einzelnen wären zu nennen: Steigerung des Energiestoffwechsels mit erhöhter Wärmeproduktion, rasche Minderung des Körpergewichts, Verlust von K^+ und Phosphat, Störungen in der Kohlehydratverwertung, Mobilisation und erhöhte Verbrennung von Lipiden und daraus folgender Neigung zu Ketosen, erhöhter Vitaminbedarf, Hormonverschiebungen und eine stark negative N-Bilanz.
3. Die 3. Phase setzt nach mittelschweren Operationen etwa am 4. postoperativen Tag ein und wird als Rekonvaleszenz bezeichnet. Die oben genannten Erscheinungen klingen langsam wieder ab. Jetzt ist es an der

Zeit, den Patienten Eiweiße und Kalorien zuzuführen, um den Körper in seinem Normalisierungsbestreben zu unterstützen.

4. Die 4. Phase bezeichnet HALDER (38) als Rekonstruktion des Gewebes. Die Rekonstruktion beginnt mit dem ersten Tag einer positiven Stickstoffbilanz, woraus sich die Notwendigkeit einer ausreichenden N-Zufuhr direkt ablesen läßt.

Zu diesen Symptomen kommt noch die postoperative metabolische Azidose hinzu, die sich teilweise aus dem Obengenannten zwangsläufig ergibt. Unabhängig vom Anästhesieverfahren fanden ZUCKSCHWERDT und RODEWALD (77) bei Ausschluß alveolärer Mangelbelüftung eine gesetzmäßige Hypoxie durch erhöhte Kurzschlußblutmengen aus zwerchfellnahen, ungenügend belüfteten Lungenabschnitten. Diese Gewebshypoxie führt zwangsläufig zu einem Lactatanstau und damit zur metabolischen Azidose. Darüberhinaus führt eine Hypoxie in der Niere zur Retention saurer Substanzen und damit ebenfalls zum Bild der metabolischen Azidose. (Siehe auch Abb. 1).

Weiterhin findet sich, bedingt durch den katabolen Zustand des Patienten nach der Operation, eine Erhöhung der Ketonkörper, die auf der Mobilisation und Verbrennung von körpereigenem Fett beruht.

2.2 Möglichkeiten der Stoffwechselbeeinflussung durch Aminosäureinfusion.

Die oben genannten Symptome weisen einerseits darauf hin, dem Patienten durch Aminosäureinfusion so früh wie möglich nach der Operation zu einer ausgeglichenen Stickstoffbilanz zu verhelfen, andererseits scheint die azidotische

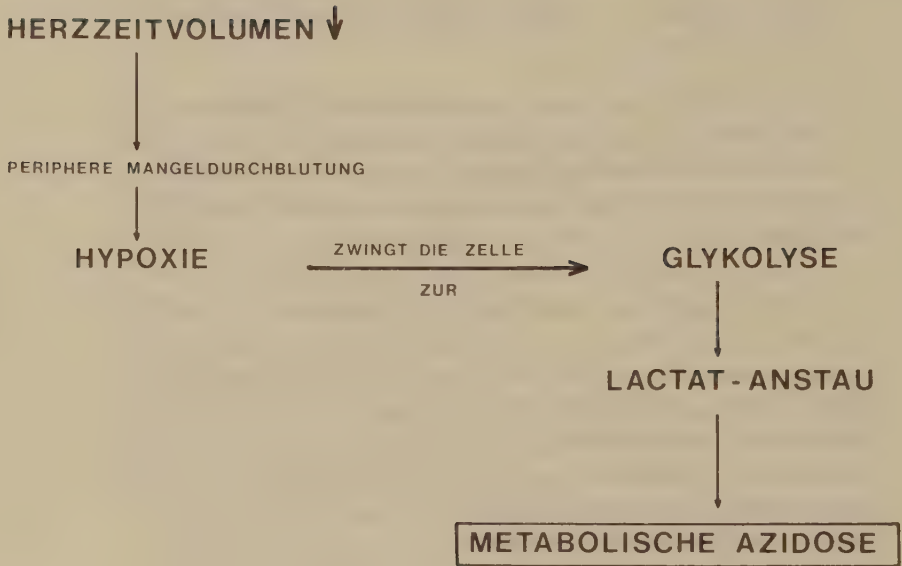


Abbildung 1 : Schema zur Entstehung der posttraumatischen metabolischen Azidose (modifiziert nach SCHEIBE (62)).

Stoffwechsellaage eine Kontraindikation für ein solches Vorgehen zu sein. Nach den Ausführungen von MANZKE (55) ist die H^+ -Ionenbelastung durch Infusion einer ungepufferten Aminosäurelösung bei einer bestehenden Azidose mit einem gewissen Risiko der Dekompensation behaftet.

Im übrigen enthalten die üblichen Aminosäureinfusionslösungen glucoplastische und ketoplastische Aminosäuren.

Nach der Desaminierung gehen die glucoplastischen Aminosäuren in den Kohlehydratstoffwechsel ein. Die ketoplastischen Aminosäuren sind im einzelnen: Isoleucin, Leucin, Phenylalanin und Tyrosin. Leucin, Isoleucin in geringerem Maße, wird auf dem Wege der oxydativen Decarboxylierung zu Acetessigsäure umgebaut. Phenylalanin und Tyrosin, die beiden ketoplastischen Aminosäuren aus der aromatischen Reihe, kann man in ihrem Stoffwechsel zusammen behandeln, da der Abbau vom Phenylalanin zunächst zum Tyrosin führt. Der Tyrosinstoffwechsel kann nunmehr die folgenden verschiedenen Wege gehen:

1. Abbau zu Acetessigsäure und Fumarsäure.
2. Bildung von Melaninen und
3. die Bildung der Hormone Adrenalin und Thyroxin.

Quantitativ ist der erste Weg der wichtigste. Er führt vermittelt der Zwischenstufen p-Hydroxyphenylbrenztraubensäure und Homogentisinsäure zur Fumarylacetessigsäure, die hydrolytisch in Fumarsäure und Acetessigsäure gespalten wird. Die freie Acetessigsäure wird durch die NAD^+ abhängige β -Hydroxybutyratdehydrogenase zu β -Hydroxybutyrat reduziert. Es bildet sich hier ein Gleichgewicht zwischen Acetacetat und β -Hydroxybutyrat aus (nach KARLSON 4). Da auf diese Weise Ketonkörper gebildet werden, die sich zu den postoperativ schon erhöhten Ketonkörpern dazu addieren, bestünde auch hier eine Gefahr der Steigerung der postoperativen Azidose im Sinne einer Ketoazidose.

2.3 Wahl des Infusionszeitpunktes.

Wie schon ausgeführt wurde, ist der Stickstoffverlust im direkten Anschluß an das Operationstrauma am größten. Der durchschnittliche Abfall aller essentiellen Aminosäuren im Blut beträgt nach Operationen etwa 20 %. Die Symptome eines so entstandenen Eiweißmangels faßt AHNEFELD (8)

folgendermaßen zusammen:

1. Schlechte Blutregeneration
2. Verminderte Zellneubildung.
3. Wundheilungsstörungen (Grenzwert: 5 g%)
4. Gestörte Synthese von Hormonen und Enzymen
5. Oedementstehung - Nahtinsuffizienz
(Grenzwert: 2,5 g%)
6. Gerinnungsstörungen
7. Muskelabbau - Dekubitus.

Dazu kommt noch eine von TREMOLIERES (71) betonte Beeinträchtigung der Antikörperbildung und einer damit einhergehenden erhöhten Infektionsgefahr.

Alle diese Befunde sprechen dafür, daß man beim frisch operierten Patienten möglichst früh mit der Eiweißsubstitution beginnen sollte, um die zu erwartenden Störungen bereits im initialen Stadium durch eine kausale Behandlung zu unterdrücken.

2.4 Zusammenfassung der Aufgabenstellung.

Von den vorgenannten Befunden angeregt, war es notwendig, Untersuchungen mit Aminosäureinfusionen am Operationstag selbst, d.h. in der initialen postoperativen Phase durchzuführen. Es gilt die Frage zu klären, inwieweit Aminosäuren, in dieser Phase parenteral verabreicht, für den Patienten aufgrund seiner Stoffwechsellage eine metabolische Belastung darstellen. Entsteht, wenn überhaupt, eine Azidose durch H^+ Ionenbelastung oder eine Ketoazidose, war die andere Frage.

3. M E T H O D I K

3.1 Patientengut und Einteilung.

Insgesamt wurden 30 Patienten in drei Versuchsgruppen zu je 10 Probanden untersucht. Um bei allen Versuchspersonen die gleichen Ausgangsbedingungen im Hinblick auf das postoperative Syndrom zu gewährleisten, berücksichtigten wir nur Patienten, bei denen die Resektion einer euthyreoden Struma oder eine einfache Cholecystectomy, also ohne Choledochusrevision, vorgenommen wurde. Die Auswahl dieser beiden Operationen geschah aufgrund der Feststellungen von STEINBEREITHNER (69), daß der tägliche N-Verlust nach Strumektomien 11,5 g/die und nach Cholecystectomien 11,4 g/die beträgt. Alle Patienten waren weiblichen Geschlechts.

Begleiterkrankungen, die die Untersuchungen stören könnten, wurden anamnestisch weitestgehend ausgeschlossen.

Alle Patientinnen erhielten folgende gleichartige Prämedikation zur Vorbereitung der Narkose: Am Vorabend vor der Operation: 1 Vomex A^R Supp. und 10 mg Valium^R. Am Operationstag wurde den Patienten 2 ml Vomex A^R i.m., 50 - 80 mg Dolantin S^R und 0,5 - 0,8 mg Atropin s.c. verabreicht. In allen Fällen wurde dann eine kombinierte Barbiturat-Halothan-Lachgas-Narkose mit Intubation durchgeführt.

Versuchsgruppe I :

In dieser Gruppe kamen zehn Patientinnen mit einem Durchschnittsalter von $54,1 \pm 12,84$ Jahren und einem Durch-

schnittsgewicht von $66,93 \pm 9,49$ kg zur Untersuchung. In 3 Fällen handelte es sich um Cholecystectomien, in den restlichen um Strumektomien. Die Patientinnen erhielten innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden bei totaler Nahrungskarenz eine Gesamtinfusionsmenge von 2500 ml, die sich folgendermaßen aufteilte:

0.- 2. postop. Std.	Physiol. NaCl-Lsg.	500 ml
2.- 6. postop. Std.	Aminomel LS 8 ^R	500 ml
6.-14. postop. Std.	Physiol. NaCl-Lsg.	1000 ml
14.-18. postop. Std.	Elomel B ^R	500 ml

Fall Nr.	Alter a	Operation	Gewicht kg	Größe cm	Op-Zeit min.	KO m ²	I-Menge ml/m ²
1	31	Strumektomie	60	165	140	1,65	1515
2	54	"	66,3	156	130	1,55	1612
3	66	"	55,5	163	150	1,59	1571
4	62	"	60,5	165	90	1,66	1509
5	58	Cholecystect.	65	162	90	1,69	1470
6	61	Strumektomie	89	160	115	1,91	1310
7	63	"	66,5	157	145	1,67	1497
8	34	"	65	165	125	1,71	1461
9	70	Cholecystect.	78,5	156	85	1,78	1405
10	42	Strumektomie	63	167	95	1,71	1461

Tabelle 1 : Gruppe I, KO = Körperoberfläche; I-Menge = Infusionsmenge pro Quadratmeter Körperoberfläche; a = Jahre.

(Die Körperoberfläche wurde bestimmt nach dem Nomogramm: Folia medica Geigy Nr. 2, 1960 (3)).

Die Patienten der Gruppe I erhielten also durchschnittlich eine Infusionsmenge von $1481 \text{ ml/m}^2\text{KO} \pm 83,9 \text{ ml/m}^2$.

Versuchsgruppe II :

In dieser ersten Kontrollgruppe, die sich aus 5 Patienten mit Strumektomien und 5 Patienten mit Cholecystectomien zusammensetzt, wurde das Aminosäuregemisch durch einen einfachen Kalorienträger, nämlich Glucose ersetzt. Die Patienten waren in einem Durchschnittsalter von $41,5 \pm 11,8$ Jahren und wogen im Schnitt $68,5 \pm 16,3$ kg. Folgendes Infusionsschema wurde hier angewendet:

0.- 2. postop. Std.	Physiol. NaCl-Lsg.	500 ml
2.- 6. postop. Std.	5 %ige Glucose-Lsg.	500 ml
6.-14. postop. Std.	Physiol. NaCl-Lsg.	1000 ml
14.-18. postop. Std.	Elomel B ^R	500 ml

Fall Nr.	Alter a	Operation	Gewicht kg	Größe cm	Op-Zeit min.	KO m ²	I-Menge ml/m ²
1	31	Strumektomie	58,5	158	105	1,59	1571
2	40	"	90	162	100	1,94	1290
3	54	"	68,5	167	-	1,76	1420
4	31	Cholecystect.	56	168	68	1,63	1535
5	40	"	95,5	158	95	1,96	1275
6	31	"	53,5	162	40	1,55	1612
7	38	Strumektomie	49	162	50	1,49	1679
8	67	Cholecystect.	72	160	55	1,75	1430
9	51	Strumektomie	57,5	162	80	1,60	1561
10	32	Cholecystect.	84,5	165	120	1,91	1310

Tabelle 2: Gruppe II, Zeichenerklärung siehe Tabelle 1.

Die durchschnittliche Infusionsmenge betrug in dieser Gruppe 1468 ml/m^2 Körperoberfläche = $144,8 \text{ ml/m}^2$.

Versuchsgruppe III :

Aus 3 Strumektomie-Patienten und 7 Cholecystectomie-Patienten setzt sich diese zweite Kontrollgruppe zusammen, die keine kalorische Unterstützung erhielt. Die Patientinnen im Alter von $55,3 \pm 15,7$ Jahren und mit einem mittleren Gewicht von $64,0 \pm 11,5$ kg, erhielten in den ersten 24 Stunden nach der Operation ausschließlich physiologische Kochsalzlösung und zwar ebenfalls in einer Gesamtmenge von 2500 ml.

Fall Nr.	Alter a	Operation	Gewicht kg	Größe cm	Op-Zeit min	KO m ²	I-Menge ml/m ²
1	60	Strumektomie	80	160	95	1,83	1375
2	60	Cholecystect.	64	175	55	1,73	1405
3	69	"	52,5	162	120	1,54	1623
4	34	"	47,5	165	125	1,50	1669
5	62	Strumektomie	54,5	167	-	1,60	1561
6	71	Cholecystect.	58	162	62	1,61	1553
7	61	Strumektomie	81,5	156	105	1,81	1380
8	33	Cholecystect.	65	161	60	1,68	1490
9	34	"	72	156	50	1,72	1452
10	69	"	65	158	75	1,66	1509

Tabelle 3 : Gruppe III, Zeichenerklärung siehe Tabelle 1.

Die durchschnittliche Infusionsmenge dieser Gruppe betrug $1502 \text{ ml/m}^2 \text{ Körperoberfläche} \pm 101,0 \text{ ml/m}^2$.

3.2 Infusionslösungen und Infusionstechnik.

Die Infusionen erfolgten in der überwiegenden Zahl der Fälle über Braunülen^R der Fa. Braun¹⁾, oder bei denjenigen Patienten, bei denen es möglich war, über einen mit Hilfe der perkutanen Injektionstechnik gelegten Venenkatheter.

Die drei Versuchsgruppen erhielten ein standardisiertes Infusionsprogramm. Zwischen der 2. und 6. postoperativen Stunde wurde jeweils die speziell zu untersuchende Lösung eingesetzt.

Um ein gleichmäßiges Einlaufen der Aminosäurelösung zu gewährleisten, wurde während der 2. - 6. postoperativen Stunde die Infusionspumpe Typ TM 501 der IVAC Corporation San Diego²⁾ benutzt. Bei einer Einstellung der Tropfenzahl auf 37/min liefen genau 125 ml Infusionsflüssigkeit/Stunde ein. Bei paravenöser Lage der Braunüle, Thrombosierung des Venenkatheters oder sonstigen Störungen des Infusionssystems schaltete die Pumpe sich selbsttätig aus und gab ein Warhsignal ab. In solchen Fällen wurde die Infusion nach sofortiger Revision des Venenzugangs fortgesetzt.

Zusammensetzung der Infusionslösungen :

Elome1 B der Fa. SALVIA³⁾

Na ⁺	45 mval/l
K ⁺	22 mval/l
Mg ⁺⁺	5 mval/l
Cl ⁻⁻	48 mval/l
H ₂ PO ₄ ⁻	10 mval/l
Acetat ⁻	14 mval/l
Sorbit	50 g/l

1) Fa. Braun, Melsungen

2) Fa. Ivac, Vertrieb in Deutschland: Tekmar Elektronik GmbH, 8 München, Oskar von Miller Ring 1

3) Fa. Salvia, Homburg/Saar

Aminomel LS 8 der Fa. SALVIA, Homburg/Saar:

Aminosäuregehalt in g/l:

L-Lysin-HCL	10,00
L-Methionin	7,06
L-Threonin	3,20
L-Tryptophan	1,60
L-Valin	4,00
L-Arginin-HCl	10,00
L-Histidin-HCl.H ₂ O	4,28
L-Alanin	7,06
Glycin	20,00
L-Ornithin-L-Aspartat	0,68
Summe:	67,88

Ketoplastische Aminosäuren in g/l:

L-Isoleucin	3,32
L-Leucin	4,40
L-Phenylalanin	4,40
Summe:	12,12

Vitamine in g/l:

Vitamin B6	0,03
Nicotinsäureamid	0,05

Kohlehydrate in g/l:

Sorbit	100,00
------------------	--------

Elektrolyte in mval/l:

Na ⁺		35
K ⁺		30
Cl ⁻		123

Weiterhin wurden verwendet: Physiologische Kochsalzlösung und 5 %ige Glucoselösung aus der Kliniksapotheke der Universitätskliniken Marburg/Lahn.

3.3 Blutgewinnung und Konservierung

Bei jeder Patientin wurden 12 Blutabnahmen vorgenommen:

- | | |
|-----------------|---|
| 1. Abnahme: | Vor der Operation |
| 2. Abnahme: | Direkt nach der Operation |
| 3.-10. Abnahme: | Stündlich während der 2. - 9. postoperativen Stunde |
| 11. Abnahme: | 12 Stunden nach der Operation |
| 12. Abnahme: | 18 Stunden nach der Operation. |

Für die Blutgewinnung mußten wir aus technischen Gründen im Routinebetrieb der Klinik auf drei verschiedene Systeme zurückgreifen.

1. Es wurden 2 Braunülen^R in periphere Venen eingelegt. Eine diente als Infusionszugang, die andere wurde ausschließlich für die Blutentnahme gebraucht. Dieses Verfahren wendeten wir in den meisten Fällen an.
2. Es wurde nur eine Braunüle gelegt, die sowohl für Infusion als auch für die Blutentnahme benutzt wurde. In diesem Fall wurde bei der Entnahme zunächst ein Vorlauf von 5 ml entnommen, den wir verwarfen.

3. In den seltenen Fällen, in denen die Braunüle wohl die Infusion, nicht aber die Blutentnahme aus der ungestauten Vene erlaubte, wurden die Blutproben dann durch Einzelpunktion gewonnen.

Jede Probe wurde in drei Einmalspritzen der Fa. Braun, Melsungen, entnommen:

- 1.) 1 ml Blut zur Astrup-Bestimmung
- 2.) 4 ml Blut zur Bestimmung der Pufferkapazität durch Titration
- 3.) 10 ml Blut für weitere biochemische Bestimmungen

Bei allen Spritzen wurde der Totraum, d.h. der Raum, der durch den Ansatzstutzen für die Kanüle bis zum Kolben hin gebildet wird, mit Liquemin 5000^R gefüllt, um eine Koagulation des Blutes zu vermeiden. Nach der Abnahme wurden die Spritzen sofort mit Parafilm^R luftdicht verschlossen und ausgewertet. Die Astrup-Bestimmung und die Bestimmung der Pufferkapazität durch Titration wurde direkt im Anschluß an die Abnahme durchgeführt. Das Blut für die Bestimmungen von Lactat und Glucose wurde gemäß den Testanweisungen enteiweißt, für Acetacetat und β -Hydroxybutyrat enteiweißt und neutralisiert, und anschließend bei -20°C eingefroren. Für die übrigen Bestimmungen wurde das restliche Blut 10 Minuten lang bei 3000 UPM zentrifugiert und das so gewonnene Serum unter den oben genannten Bedingungen eingefroren. Die in dieser Weise gewonnenen und konservierten Proben wurden dann innerhalb einer Woche ausgewertet.

3.4 Blutgasbestimmung

3.4.1 pH-Wertbestimmung -----

Zur Bestimmung des aktuellen pH-Wertes wurde das pH-Meter und die Mikroelektrode Typ AME 1 der Fa. Radiometer Kopenhagen¹⁾ benutzt. Die Messungen wurden bei einer Temperatur von 38°C durchgeführt.

3.4.2 Vollständige Säure-Basen-Analyse -----

Zur vollständigen Säure-Basen-Analyse wurde ebenfalls das Gerät Typ AME 1 der Fa. Radiometer Kopenhagen angewendet. Diese Analyse, die die Bestimmung des Standard-Bikarbonat, des aktuellen $p\text{CO}_2$ und der Basenabweichung beinhaltet, wurde nach der ASTRUP-Methode durchgeführt (11). Die ASTRUP-Methode beruht darauf, daß 2 Blutproben mit 2 Gasen verschiedener, aber genau bekannter CO_2 -Konzentration äquilibriert werden. Mißt man die pH-Werte dieser so behandelten Blutproben, kann man mit Hilfe dieser Werte aus dem Nomogramm nach SIGAARD-ANDERSEN (65, 66) das Standard-Bikarbonat bei 40 mmHg CO_2 , den aktuellen Kohlendioxydpartialdruck und die Basenabweichung (Base Excess) direkt ablesen.

3.5 Bestimmung der Pufferkapazität des Blutes durch Titration

Die folgende Methode der Bestimmung der Gesamtpufferkapazität bis pH 7,00 des Blutes durch Titration wurde in Zusammenarbeit mit Herrn G. LAY entwickelt, der

1) Fa. Radiometer, Vertrieb in Deutschland:
Kurt Hillerkus, 415 Krefeld, Uerdingerstr. 463

den Einfluß von Fettinfusionen in der frühen postoperativen Phase auf die Pufferkapazität untersuchte.

3.5.1 Begriffsdefinition

Mit Hilfe der Titration kann man in einem Puffersystem die Summe der aktuellen und potentiellen Wasserstoffionenkonzentration ermitteln. Diese Werte lassen einen Schluß darüber zu, inwieweit das Puffersystem bereits belastet oder gar ausgenützt ist. Um diese Aussagen bei unseren Untersuchungen treffen zu können, haben wir die Blutproben mit einer schwachen organischen Säure von ihrem aktuellen pH auf den pH-Wert 7,00 zurücktitriert. Die Ergebnisse in mval/l angegeben, geben uns somit einen Aufschluß über die Pufferkapazität des Blutes, wenn man sie als Relativwerte ansieht und miteinander vergleicht.

3.5.2 Technischer Aufbau und Beschreibung der Geräte

Für die Durchführung der Titration wurde die automatische Anlage der Fa. Mettler-Waagen GmbH¹⁾ benutzt. Zusätzlich wurden eine Glaselektrode der Fa. Jenaer Glas-Werk Schott²⁾, ein Digital-pH-Meter der Fa. WTW³⁾ und ein Thermostat der Fa. Gebr. Haake⁴⁾ verwendet. Abbildung 2 verdeutlicht den Gesamtaufbau der Titrierranlage. Im folgenden sollen die Geräte einzeln beschrieben werden:

1) Fa. Mettler-Waagen GmbH, 63 Gießen, Postfach 2840

2) Jenaer Glas-Werk Schott, Mainz

3) Wissenschaftlich technische Werkstätten,
812 Weilheim i.O.B., Trifthofstraße

4) Fa. Gebr. Haake, 75 Karlsruhe 41, Dieselstr. 4

Die Digitalbürette DV 10 (Fa. Mettler)

Die schrittmotorgetriebene Bürette besteht aus einem Glaszylinder, in dem ein dicht schließender Kolben hin und her bewegt wird. Das Titriermittel wird über Teflonschläuche aus dem Vorratsgefäß angesaugt und nach Umliegen eines Hahns in die Titrierspitze gedrückt. Über eine Synchronisierung läßt sich die Registriergeschwindigkeit eines Kompensationsschreibers mit der Titriergeschwindigkeit koppeln. Das Gesamtvolumen der Bürette, die wir benutzten, war 1,00 ml.

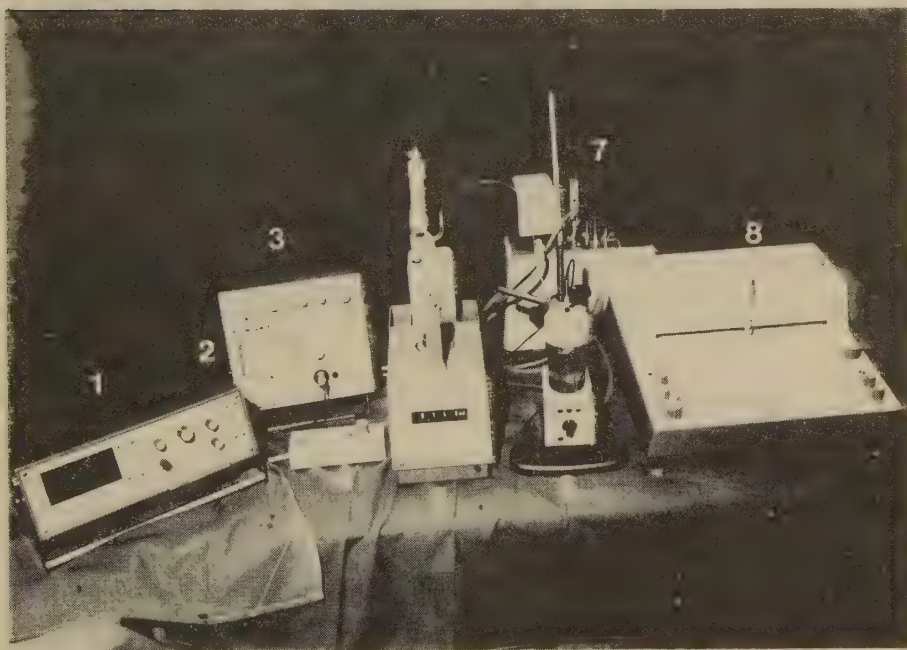


Abbildung 2 : Gesamtaufbau der Titrieranlage.

1 = pH-Meter, 2 = Meßverstärker, 3 = Endpunktvorwählgerät, 4 = Bedienungseinheit, 5 = 1 ml-Bürette mit Bürettenantrieb, 6 = Titrierzelle mit Wassermantel und Magnetrührer, 7 = Thermostat, 8 = Schreiber



Abbildung 3 : Die Bürette.

1 = Büretteninhalt 1 ml, 2 = Umstellhahn (Füllen - Titrieren), 3 = Fülleitung vom Vorratsgefäß, 4 = Ausstoßleitung zur Titrierspitze, 5 = Vorratsgefäß

Die Bedienungseinheit DV 11 (Fa. Mettler).

Mit diesem Gerät wird die gesamte Anlage bedient. Durch eine Tastatur sind folgende Schaltmöglichkeiten gegeben:

- a) Manuelle Titration
- b) Automatische Titration mit Endpunktvorwahl

In beiden Fällen kann die Titriergeschwindigkeit manuell selbst gewählt werden.

- c) Füllung der Bürette.

Der Meßverstärker DK 10 (Fa. Mettler)

Dieses Gerät ist das Kernstück der ganzen Anlage. Es handelt sich um einen speziellen Verstärker zur stromlosen Spannungsmessung an hochohmigen Meßketten. Die Messungen erfolgen in mV-Angabe.

Der Kompensationsschreiber GA 10 (Fa. Mettler)

Der Antrieb erfolgt über einen Schrittmotor, der mit dem Bürettenmotor synchronisiert ist. Somit ist der Papiervorschub direkt proportional dem ausgestoßenen Bürettenvolumen. In der y-Achse wird über die Differenz der eingegebenen Spannung zu einer Referenzspannung das Schreibsystem angetrieben.

Das Endpunktvorwahlgerät DK 11 (Fa. Mettler)

Dieses Gerät ermöglicht die Titration auf einen in mV vorgewählten Endpunkt. Solange die Meßspannung von der vorgewählten Spannung abweicht, wird die Bürette weiter angetrieben. Die Geschwindigkeit ist proportional der Differenz, Elektrodenspannung zu vorgewählter Spannung.

Die Titrierzelle (Fa. Schott)

Die Titrierzelle ist mit Hilfe eines Gewindes in einen Plexiglas-mantel eingesetzt, so daß der Zwischenraum mit temperiertem (38°C) Wasser durchströmt werden kann (siehe Abb. 4). Die Titrierzelle selbst ist trichterförmig aufgebaut und endet nach unten hin in einem Glasrohr von etwa 1,5 cm Durchmesser. In diesen eigentlichen Titrierraum ragen Titrierspitze und Glaselektrode hinein. Auf dem Boden des Gefäßes liegt der Rührmagnet. Im Plastikdeckel befinden sich 4 Öffnungen: Für die Elektrode, die Titrierspitze und eine zum Einfüllen der Flüssigkeit. Die 4. Öffnung wurde durch einen Stopfen verschlossen.



Abbildung 4 :

Titrierzelle mit Wassermantel. 1 = Wassermantel, 2 = Magnetrührer, 3 = Zu- und abführende Wasserleitung.



Abbildung 5 :

Titrierzelle ohne Wassermantel. 1 = Titrierspitze, 2 = Elektrode, 3 = Rührmagnet.

Der Thermostat (Fa. Haake).

Es handelt sich um das Modell FJ. Der Thermostat eignet sich für die Durchströmung geschlossener Systeme, wie es in unserem Fall vorlag. Der Wassermantel um die Titrierzelle herum wurde auf 38°C erwärmt und konstant auf dieser Temperatur gehalten.

Die Elektrode (Fa. Schott).

Als Elektrode fand eine pH-Einstabmeßkette Verwendung. Es handelt sich hierbei um eine kombinierte Glaselektrodenkette, Typ U 59, AgCl-Ableitung, Nullpunkt pH 7,00 mit einem Schaftdurchmesser von 5 mm.

Das pH-Meter Digi 610 mit Einschub pH 610 E (Fa. WTW)

Das pH-Meter wurde dazu eingesetzt, um die mV-Angaben der übrigen Geräte direkt in pH-Angaben umzuwandeln. Der Meßbereich dieses Gerätes liegt von pH 0,00 bis pH 14,00 bzw. von - 1999 mV bis + 1999 mV. Die Genauigkeit des Gerätes beträgt $\pm 0,01$ pH.

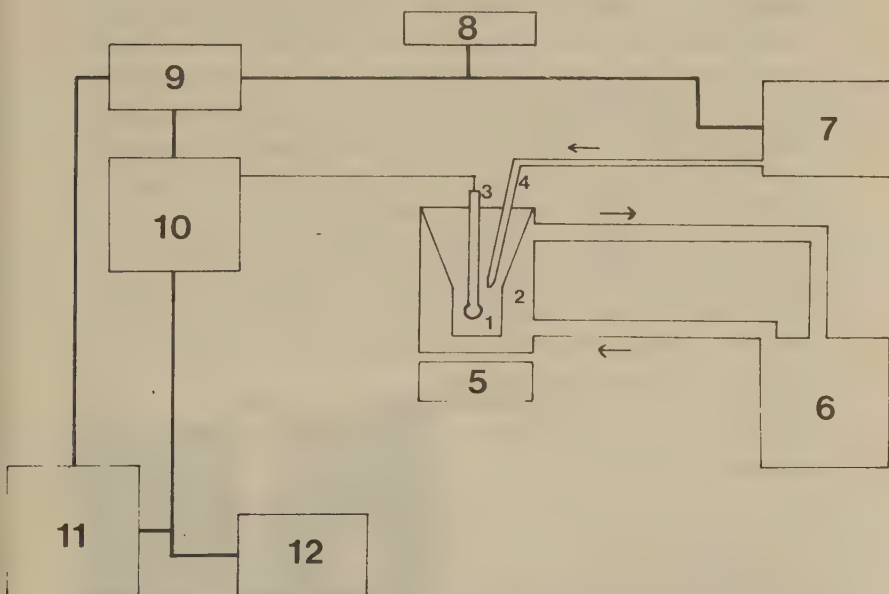


Abbildung 6 : Schematischer Aufbau der Titrieranlage.
Zeichenerklärung siehe nächste Seite.

Zeichenerklärung zu Abbildung 6 :

1 = Titrierzelle, 2 = Wassermantel (38°C),
3 = Elektrode, 4 = Titrierspitze, 5 = Magnetrührer,
6 = Thermostat, 7 = Bürette mit Antrieb,
8 = Bedienungseinheit, 9 = Endpunktvorwahlgerät,
10 = Meßverstärker, 11 = Schreiber, 12 = pH-Meter.

3.5.3. Meßdurchführung

3.5.3.1 Titrierumgebung, Titriermittel, Titration.

Aufgrund der Tatsache, daß die Pufferkapazität und der pH-Wert des Blutes entscheidend durch die CO₂-Spannung beeinflußt wird, und normalerweise an der Kontaktoberfläche Blut-Luft ein CO₂-Austausch stattfindet, muß die Titration unter anaeroben Bedingungen durchgeführt werden. Dies wurde dadurch erreicht, daß nach der Blutentnahme die Spritze sofort mit Parafilm^R verschlossen wurde. Als nächstes wurden in die Titrierkammer ca. 15 - 20 ml Parafinum Liquidum (Fa. Merck. Darmstadt) eingefüllt. Dann schichteten wir 2,5 ml Blut mit Hilfe einer langen Punktionskanüle unter diese Parafinplombe. Auch beim Rühren konnten wir keine Vermischung zwischen Blut und Parafin beobachten.

Abbildung 7 :

Die Titrierkammer im Funktionszustand (ohne Wassermantel).

1 = 2,5 ml Blut
2 = Parafinplombe zum Luftabschluß



Da die Blutproteine bei Zugabe starker anorganischer Säuren denaturiert werden, und es dadurch zu unreproduzierbaren Titrationsergebnissen kommen kann, verwenden wir als Titrierlösung 0,1 n Essigsäure, also eine stark verdünnte organische Säure.

Vor jeder Titration wurde die Anlage neu geeicht. Für die Eichung waren folgende Punkte zu kontrollieren:

1. Ist die Bürette gefüllt ?
2. Steht die Digitalanzeige der Bürette auf Null ?
3. Steht der Bürettenhahn auf "Titration" ?
4. Sind keine Luftblasen in der Titrierkapillare ?

Wenn diese Bedingungen erfüllt waren, wurde mit Hilfe der Pufferlösung Typ S 1500 (pH 6,84) der Fa. Radiometer die Asymmetrie eingestellt.

Um die Steilheit zu kontrollieren, verwendeten wir die Pufferlösung Typ S 1510 (pH 7,38) ebenfalls der Fa. Radiometer. Diese zweite Pufferlösung wurde anschließend manuell auf den pH 7,00 titriert, und dann die Deviation-Anzeige am Endpunktvorwahlgerät auf Null abgeglichen. Damit war gleich der Endpunkt pH 7,00 für die automatische Titration vorgewählt. Bei diesem Vorgehen wurde gleichzeitig der Schreiber mitgeeicht.

Nachdem dieser Arbeitsgang abgeschlossen war, wurden 10 ml Parafinum Liquidum in die Meßzelle gegeben und anschließend 2,5 ml Blut mit einer langen Punktionskanüle anaerob unter das Parafin geschichtet. Sobald der Magnetrührer eingeschaltet worden war, vergingen etwa 1 - 2 Minuten bis das Blut sich wieder erwärmt und damit der pH-Wert wieder konstant eingestellt hatte. Nunmehr wurde die automatische Titration eingeschaltet und nach der

Beendigung die verbrauchte Menge Titrierlösung an der Digitalanzeige der Bürette abgelesen. Gleichzeitig wurde der Vorgang durch den Schreiber dokumentiert.

Da die Poren der Glaselektrode durch Messungen in eiweißhaltigen Lösungen verstopft werden, war nach Beendigung der Titration eine gründliche Reinigung der Elektrode notwendig. Mit etwas Vim^R und einem angefeuchteten Tupfer wurde die Elektrode vorsichtig gereinigt und dann reichlich mit Aqua dest. abgespült. Die Titrierzelle wurde mit Aqua dest. und Alkohol gereinigt und anschließend mit einer Pufferlösung von ungefähr pH 7,00 gefüllt. In dieser Pufferlösung wurde die gereinigte Elektrode mindestens 10 - 15 Minuten aufbewahrt, bevor die nächste Messung stattfand.

3.5.3.2 Berechnung der Meßwerte.

Aus der für diese Berechnungen allgemeingültigen Formel:

$$\text{mval/l} = \frac{\text{ml verbrauchte Säuremenge} \times 1000 \times \text{Normalität}}{\text{ml vorgelegte Blutmenge}}$$

ergibt sich bei unserem Vorgehen, 2,5 ml Blut vorzulegen und 0,1 n Essigsäure als Titrierlösung zu verwenden, folgende Formel

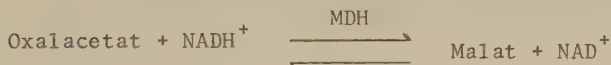
$$\text{mval/l} = \frac{\text{ml verbrauchte Säuremenge} \times 100 \text{ mval/l}}{2,5 \text{ ml}}$$

Die so erhaltene Zahl bezeichnen wir als Pufferkapazität des Blutes bei Titration auf pH 7,00, im Folgenden kurz auch nur Pufferkapazität genannt.

3.6 Biochemische Analysen.

3.6.1 Pyruvat, Oxalacetat, Acetacetat.

Die Bestimmung dieser drei Metabolite erfolgte nach der Testanweisung der Fa. Boehringer, Mannheim. Die Methode lehnt sich an die von BERGMAYER und BERNT (18) vorgewiesene an. Auf den folgenden drei Reaktionen beruht das Prinzip der Messung:



(LDH = Lactatdehydrogenase, MDH = Malatdehydrogenase,
3-HBDH = 3-Hydroxybutyratdehydrogenase).

Die erforderlichen Enzyme werden von der Fa. Boehringer, Mannheim, angeboten. Für jede der oben aufgeführten Reaktionen wurde die Extinktionsdifferenz bei 366 nm auf dem Eppendorf Photometer Typ 1101 M ¹⁾ gemessen und registriert.

1) Fa. Eppendorf Gerätebau Netheler u. Hinz GmbH
2 Hamburg 63, Barkhausenweg 1.

Nach folgenden Formeln wurden dann die Serumkonzentrationen berechnet:

Pyruvat: $E \times 6,02 = \text{mg Pyruvat}/100 \text{ ml}$
Normalwerte: $0,414 - 1,106 \text{ mg}/100 \text{ ml}$

Oxalacetat: $E \times 9,02 = \text{mg Oxalacetat}/100 \text{ ml}$
Normalwerte: $0,24 - 0,75 \text{ mg}/100 \text{ ml}$

Acetacetat: $E \times 7,03 = \text{mg Acetacetat}/100 \text{ ml}$
Normalwerte: $0,18 - 0,78 \text{ mg}/100 \text{ ml}$

Stabilität: In enteiweißten, neutralen Proben ist Acetacetat bei 0° bis -4°C stabil.

3.6.2 β -Hydroxybutyrat.

Auch hier wurde die Testanleitung der Fa. Boehringer benutzt, die sich wiederum an die Methode von BERGMAYER u. BERNT (18) anlehnt. Die Grundlage dieses Testes ist eine Reaktion, die unter einem alkalischen Milieu und bei einer Temperatur von 37°C folgendermaßen abläuft:



Die Extinktionsdifferenz bei 366 nm gemessen führt zum gesuchten Ergebnis:

$E \times 9,70 = \text{mg } \beta\text{-Hydroxybutyrat}/100 \text{ ml}$
Normalwerte: $0,58 - 1,71 \text{ mg}/100 \text{ ml}$

Stabilität: Im Blut und in enteiweißten Lösungen ist β -Hydroxybutyrat stabil.

3.6.3 Lactat.

Die Lactatbestimmung wurde mit Hilfe der Biochemica-Test-Kombination der Fa. Boehringer, Bestell-Nr. 15 972, durchgeführt. Die Methode beruht auf folgender chemischer Umsetzung:

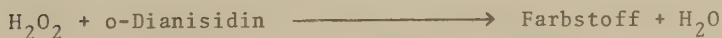
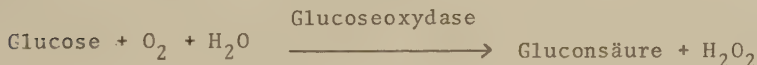


Die Umsetzung von NAD^+ zu $\text{NADH} + \text{H}^+$ verläuft proportional der Lactatkonzentration der Probe. Es wird die Extinktionsdifferenz bei 366 nm gegen einen Leerwert gemessen. Multipliziert man diese Differenz zwischen Leerwert und Probe mit dem Faktor 94,1, so erhält man die Lactatmenge pro 100 ml Blut in mg.

Normalwerte im venösen Nüchternblut: 9 - 16 mg/100 ml.

3.6.4 Glucose.

Bei der Bestimmung der Glucose im Blut fand die GOD-Perid-Methode als Biochemica-Test-Kombination der Fa. Boehringer, Bestell-Nr. 15 755, Anwendung. Folgende Reaktionen sind Grundlage der Extinktionsmessung bei 436 nm gegen einen Leerwert:



Die Intensität des Farbstoffes ist proportional der Glucosekonzentration. Die Berechnung der Glucose im Blut

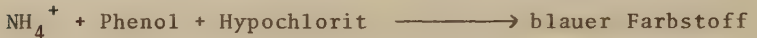
erfolgt nach dieser Formel:

$$\frac{E_{\text{Probe}}}{E_{\text{Standard}}} \times 100 = \text{mg Glucose/100 ml}$$

Normalwerte: 50 - 95 mg/100 ml.

3.6.5 Harnstoff.

Auch hier wurde die Testkombination der Fa. Boehringer, Bestell-Nr. 15 954, benutzt, über diese chemische Reaktion



wird ein blauer Farbstoff gewonnen, dessen Extinktion bei 546 nm gegen einen Leerwert gemessen nach folgender Formel

$$\frac{E_{\text{Probe}}}{E_{\text{Standard}}} \times 30 = \text{mg Harnstoff/100 ml}$$

die Harnstoffkonzentration im Serum ergibt.

Normalwerte: 10 - 50 mg/100 ml.

3.6.6 Gesamtlipide.

Auch bei der Bestimmung der Gesamtlipide fand die von Boehringer angebotene fertige Testkombination mit der Bestell-Nr. 15 991 Verwendung. Nach dem Erhitzen der Lipide mit konzentrierter Schwefelsäure bilden sie zusammen mit Phosphorsäure und Vanillin eine rosa gefärbte Verbindung, deren Extinktion bei 546 nm gegen einen Leerwert gemessen nach der Formel

$$\frac{E_{\text{Probe}}}{E_{\text{Standard}}} \times 1000 = \text{mg Gesamtlipide/100 ml}$$

zum gesuchten Ergebnis führt.

Normalwerte: 400 - 1000 mg/100 ml.

3.7 Statistische Auswertung.

Aus dem gewonnenen Zahlenmaterial wurde für jede Blutabnahme innerhalb jeder Gruppe das arithmetische Mittel $\bar{x}$ nach der Formel

$$\bar{x} = \frac{1}{i} \times \sum_{i=1}^i x_i$$

gebildet.

Dazu errechneten wir die Standardabweichung s nach folgender Formel:

$$s = \sqrt{\frac{1}{(n-1)} \sum (x - \bar{x})^2}$$

Außerdem wurden für bestimmte Blutabnahmen innerhalb einer Gruppe eine Signifikanzberechnung nach dem Student-t-Test für abhängige Stichproben und beim Ver-

gleich der Gruppen untereinander nach dem Student-t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit p kleiner als 0,05, so wurde eine Differenz als signifikant angesehen.

Die Rechnungen wurden in der zentralen Rechenanlage der Philipps-Universität Marburg durchgeführt. Besonderer Dank sei an dieser Stelle Herrn ZOEFEL von der Rechenanlage ausgesprochen, der sich persönlich um die Programmierung kümmerte und die Rechnungen dort ermöglichte und auch durchführte. Des weiteren danken wir Herrn Dipl. Phys. M. TÜCKE vom Institut für medizinisch biologische Statistik und Dokumentation in Marburg für die Kontrolle unserer Methodik.

Da es sich bei unseren Versuchsgruppen um ein biologisches Kollektiv handelte, war zu erwarten, daß die Veränderungen, die ausschließlich durch das chirurgische Trauma verursacht wurden, nicht in allen drei Gruppen gleich stark waren. Um dennoch die drei Gruppen untereinander vergleichen zu können, wurden alle Messungen in den statistischen Berechnungen auf den direkt postoperativ gewonnenen Wert bezogen. Die Werte des pH, Standard-Bikarbonat, Base Excess, Pufferkapazität und des $p\text{CO}_2$ wurden als Abweichungen (Δ -Wert) vom postoperativen Wert dargestellt. Bei den übrigen Berechnungen betrachteten wir die prozentuale Abweichung vom postoperativen Wert, der in allen Gruppen mit 100 % gleichgesetzt wurde.

4. ERGEBNISSE

4.1 Der pH-Wert und die aktuelle CO₂-Spannung

Für alle drei Gruppen läßt sich übereinstimmend sagen, daß die pH-Verschiebung zum sauren Bereich während der Operation statistisch gesichert werden konnte, und zwar mit p-Werten, die mindestens kleiner als 0,025 waren.

Im weiteren Verlauf zeigt sich in der Gruppe I, daß unter der Infusion von Aminomel^R zwar ein pH-Wertanstieg sichtbar ist, der aber bei einem Vergleich des postoperativen Wertes mit dem 6-Stundenwert sich statistisch nicht sichern läßt ($p > 0,10$). Der Anstieg der 9-, 12- und 18-Stundenwerte gegenüber dem postoperativen Wert ist hingegen mit p-Werten die kleiner als 0,05 sind, signifikant. Die Ergebnisse der pH-Wertbestimmung sind in Abb. 8 graphisch dargestellt.

Einen etwa parallel zu nennenden Verlauf nimmt die Kurve des aktuellen pCO₂. Ein signifikanter Anstieg während der Operation, eine statistisch unbewiesene Besserung der Atemlage von der 2. - 6. postoperativen Stunde und eine bewiesene Normalisierung der CO₂-Spannung bei späteren Untersuchungsterminen. Auch die Kurven des pCO₂ sind in Abb. 8 graphisch dargestellt.

Für die pH-Werte stellt sich die Situation bei unserer ersten Kontrollgruppe, der Gruppe II, ein wenig anders dar. Erst der Anstieg des 12-Stundenwertes läßt sich statistisch gegenüber dem postoperativen Ausgangswert sichern ($p < 0,025$).

Im Falle des pCO₂ finden sich in dieser Gruppe keine Veränderungen, die sich statistisch sichern lassen.

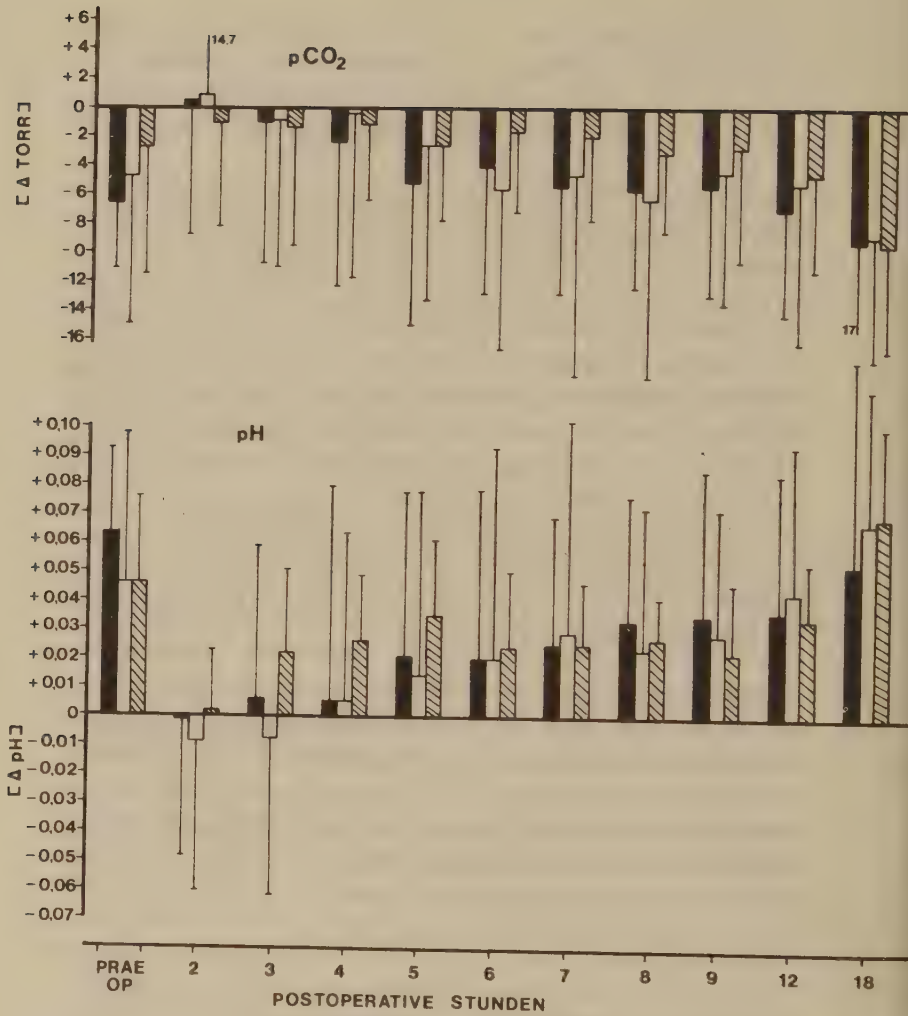


Abbildung 8: Veränderungen der Wasserstoffionenkonzentration (pH) und der aktuellen Kohlendioxidspannung (pCO₂) im Venenblut bei verschiedener Infusionstherapie nach einer Cholecystectomy oder Strumaresektion. Der direkt postoperative Wert wird jeweils durch die Nulllinie repräsentiert. Zeichenerklärung: Prae OP= praeoperativer Wert, ΔTorr= Änderung des pCO₂ in Torr, ΔpH= Änderung der H⁺-Ionenkonzentration in pH-Einheiten.

Die Gruppe III zeigt in der Reihe der pH-Werte von der postoperativen Ausgangssituation zu der 6., 9., 12. und 18. Stunde einen signifikanten Anstieg ($p < 0,005, 0,01, 0,0005, 0,01$). Im Gegensatz dazu läßt sich die Besserung des pCO_2 mit dem Student-t-Test nur für die 12. und 18. Stunde nachweisen.

Im Vergleich der Gruppen untereinander läßt sich folgendes feststellen: Sowohl die Unterschiede zwischen der Gruppe I und der Gruppe II wie auch der Gruppe III sind weder prae- noch postoperativ und auch nicht in der 6., 9., 12. und 18. Stunde statistisch zu sichern. Auch der Vergleich zwischen den beiden Kontrollgruppen bringt keine signifikanten Differenzen.

Es findet sich also in allen Gruppen ein signifikanter Anstieg des pCO_2 nach dem chirurgischen Eingriff, der sich innerhalb unseres 18-stündigen Beobachtungszeitraumes wieder normalisiert. Ähnliche Verhältnisse finden wir beim pH-Wert. Ein signifikanter Abfall im Anschluß an die Operation und eine Rückkehr zu den Normalwerten innerhalb der nächsten 18 Stunden, wobei sich ein unterschiedliches Verhalten der einzelnen Gruppen statistisch nicht beweisen läßt.

4,2 Säure-Basen-Haushalt und Pufferkapazität.

Unter diesen Begriffen fassen wir die Besprechung der Ergebnisse von Standard-Bikarbonat, Bestimmung der Pufferkapazität durch Titration auf pH 7,00 und vom Base Excess zusammen. Die Ergebnisse dieser drei Parameter sind in Abb. 9 graphisch dargestellt.

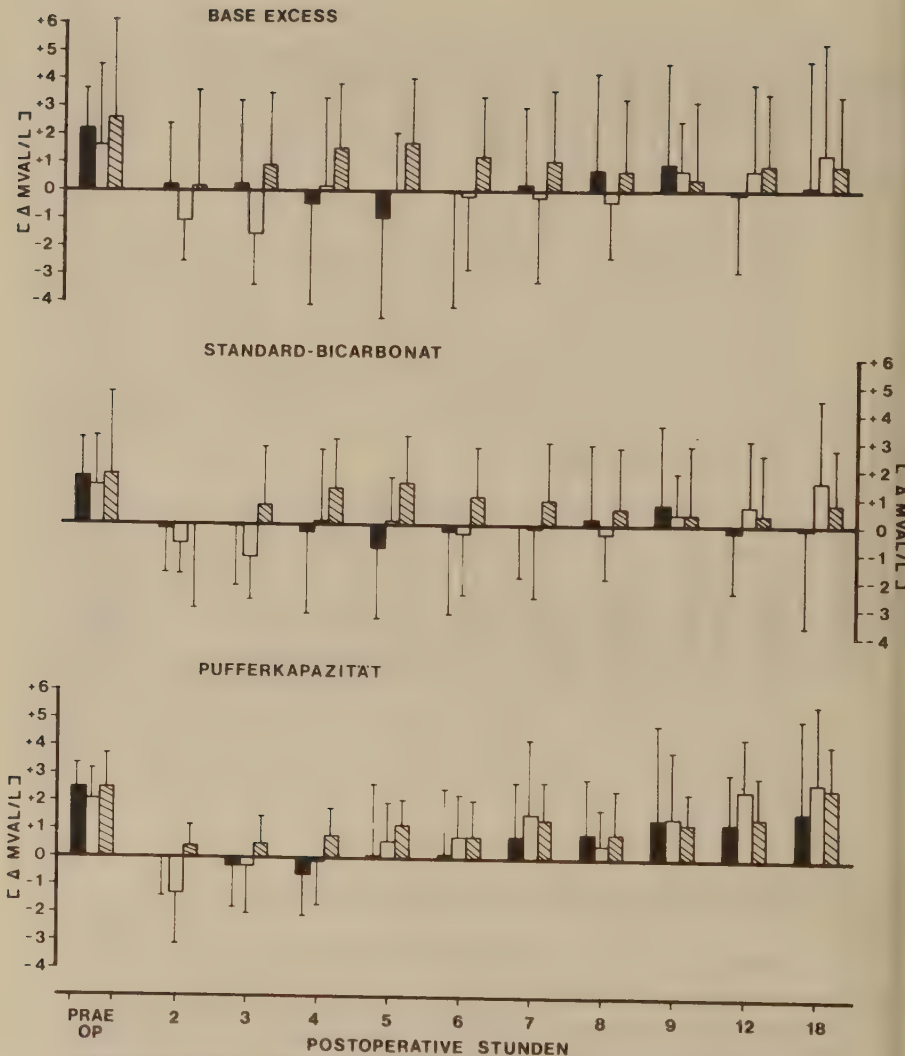


Abbildung 9 : Die Änderungen im Verlauf des Base Excess, des Standard-Bikarbonats und der titrierbaren Pufferkapazität des Vollblutes bei verschiedener Infusionstherapie innerhalb der ersten 18 postoperativen Stunden. Der direkte postoperative Wert wird jeweils durch die Nulllinie dargestellt.

Zeichenerklärung: $\Delta \text{ mval/l}$ = Änderung der Parameter in mval/l , sonst siehe Abbildung 8.

In der Gruppe I finden wir beim Kurvenverlauf des Standard-Bikarbonats nur einen sicheren Abfall während der Operation ($p < 0,005$). Der in der Abbildung sichtbare weitere Abfall unter der Aminosäureinfusion läßt sich statistisch nicht sichern ($p > 0,05$). Aber auch im weiteren Verlaufe unserer Beobachtungen ist kein signifikanter Anstieg vorhanden.

Bis auf einen signifikanten Anstieg nach 12 Stunden ($p < 0,025$) gilt das Gleiche auch für die Ergebnisse der titrimetrischen Pufferkapazitätsbestimmung.

Die Betrachtung der Basenabweichung ergibt exakt das gleiche Bild, wie es beim Standard-Bikarbonat beschrieben wurde.

In der Gruppe II gelten für die Betrachtung des Standard-Bikarbonats und des Base Excess die gleichen Aussagen im Hinblick auf die Statistik, wie sie eben für das Kollektiv I genannt wurden.

Anders stellen sich die Ergebnisse der Pufferkapazität in dieser Gruppe dar. Vom Beginn bis zum Ende der Glucoseinfusion findet sich ein signifikanter Anstieg der Pufferkapazität ($p < 0,0025$). Ebenso sind die Anstiege nach 9, 12 und 18 Stunden signifikant ($p < 0,05$, $0,0005$, $0,0025$), bezogen auf den postoperativen Ausgangswert.

In der Gruppe III finden wir, abgesehen vom intraoperativen Abfall, einen signifikanten Anstieg bei der 6-Stundenabnahme im Standard-Bikarbonat-Spiegel ($p < 0,05$). Die Basenabweichung bietet außer dem Abfall während der Operation keine besonderen Gesichtspunkte.

Dagegen ist die Pufferkapazität schon nach den ersten 2 postoperativen Stunden signifikant angestiegen ($p < 0,05$) und behält diesen Anstieg bei, bzw. baut ihn weiter aus.

Trotz dieser Unterschiede innerhalb der Gruppen läßt sich auch bei der Betrachtung der Säure-Basen-Haushalte der Gruppen untereinander kein Unterschied statistisch sichern (p in jedem Falle größer als $0,05$).

Zusammenfassend läßt sich folgendes sagen: Der intraoperative Abfall des Standard-Bikarbonats läßt sich in allen drei Gruppen statistisch nachweisen, ebenso der Anstieg in den Normbereich innerhalb unseres Beobachtungszeitraumes. Die Unterschiede im Verlauf der Kurven (Abfall des St.-Bik. während der Aminosäureinfusion und signifikanter Anstieg in der Gruppe III bei der 6-Stundenabnahme) ließen sich mit Hilfe des Student-t-Tests nicht als signifikant unterschiedlich nachweisen.

Bei der titrimetrischen Bestimmung der Pufferkapazität bis pH 7,00 gilt zunächst das Gleiche für den intraoperativen Abfall. Der Wiederanstieg ist in Gruppe I erst nach 12, in Gruppe II nach 9 und in Gruppe III schon nach 2 Stunden nachweisbar. Trotzdem sind die Unterschiede zwischen den Gruppen für entsprechende frühere Abnahme statistisch nicht nachweisbar, so daß wir diese Unterschiede als zufällig annehmen müssen.

4.3 Die Ketonkörper.

In diesem Abschnitt sollen die Veränderungen der Serumkonzentrationen von Acetacetat und β -Hydroxybutyrat besprochen werden. Die Kurvenverläufe sind in Abb. 10 und 11 graphisch dargestellt.

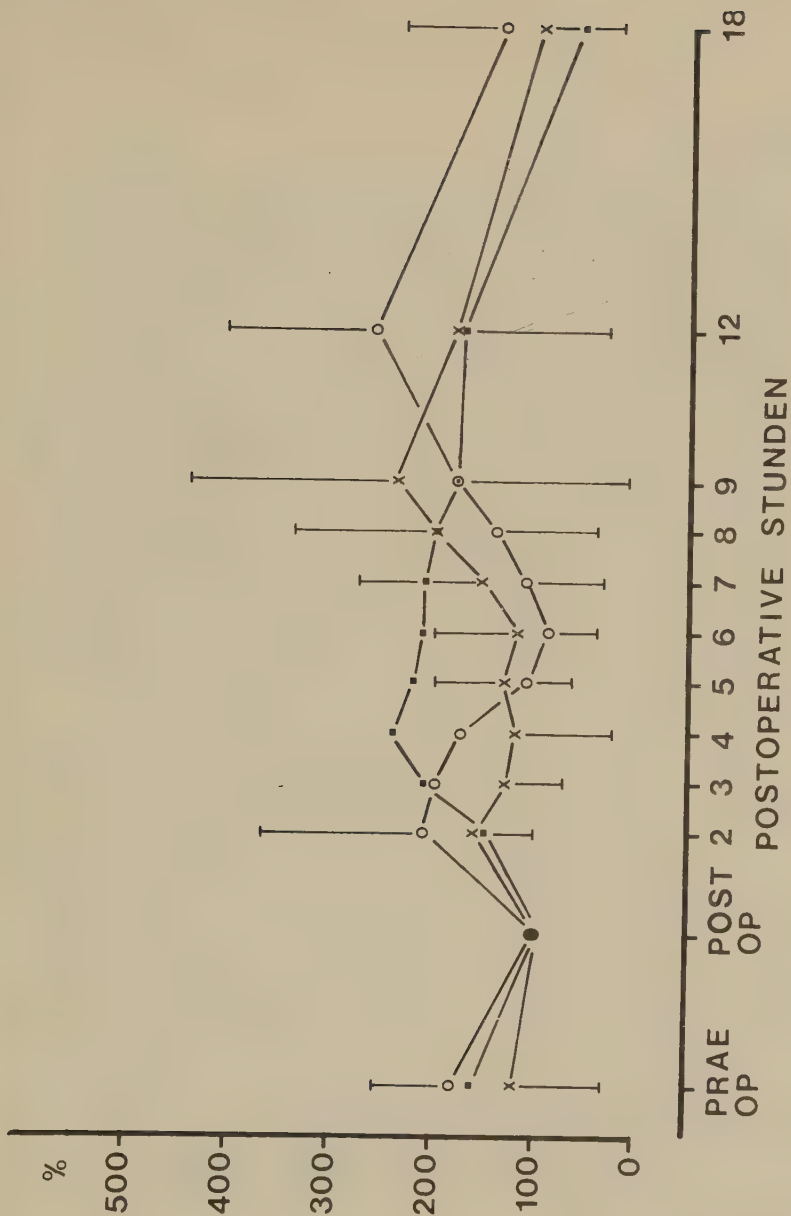


Abbildung 10: Der postoperative Verlauf des Acetacetat im Plasma bei unterschiedlicher Infusionstherapie als prozentuale Abweichung bezogen auf den direkt postoperativen Wert, der mit 100 % gleichgesetzt wurde.

Zeichenerklärung: Prae OP= Wert vor der Operation, Post OP= Wert direkt nach der Operation, x-x Gruppe I, o-o Gruppe II, ._. Gruppe III.

4.3.1 Acetacetat.

Ein Abfall der Acetacetatkonzentration während der Operation ließ sich nur in der Gruppe III statistisch sichern ($p < 0,025$). Während der Zeit zwischen Operationsende und Beginn der Kontrollinfusion ließ sich in allen drei Gruppen ein Anstieg der Acetacetatkonzentration feststellen, der sich mit p-Werten kleiner als 0,01, 0,0025 und 0,05 auch als statistisch signifikant herausstellte. Vergleicht man diese Werte mit denen am Ende der Kontrollinfusion, so zeigt sich folgendes Bild: In der Gruppe I: Die Situation ist unverändert. Wir finden weder einen Anstieg noch einen Abfall. In der Gruppe II finden wir im gleichen Intervall einen Anfall der Acetacetatkonzentration mit einem p-Wert, der kleiner als 0,0125 ist. Demgegenüber zeigt sich in der Gruppe III ein signifikanter Anstieg mit p-Werten kleiner als 0,05. Der spätere Verlauf der Kurven zeigt keine Besonderheiten. Erwartungsgemäß steigen alle Kurven ein wenig an, aufgrund der katabolen Stoffwechsellage, was sich aber nicht in allen Gruppen statistisch sichern läßt. Gegen Ende der Beobachtungsperiode findet sich ein Abfall, der aber sehr unterschiedlich in den einzelnen Gruppen verläuft.

Betrachtet man den Kurvenverlauf insgesamt, so fällt doch ein sehr gleichartiges Verhalten der drei Gruppen auf. Das kommt auch dadurch zum Ausdruck, daß der Korrelationstest zwischen den einzelnen Gruppen keine auffälligen Ergebnisse zeigt. Allein der Vergleich zwischen Gruppe II und III bringt in der 6. postoperativen Stunde einen signifikant höheren Wert bei Gruppe III und in der 18. Stunde einen signifikant höheren Wert in Gruppe II, was bei Betrachtung der Gesamtkurven sicherlich von geringerer Bedeutung sein dürfte.

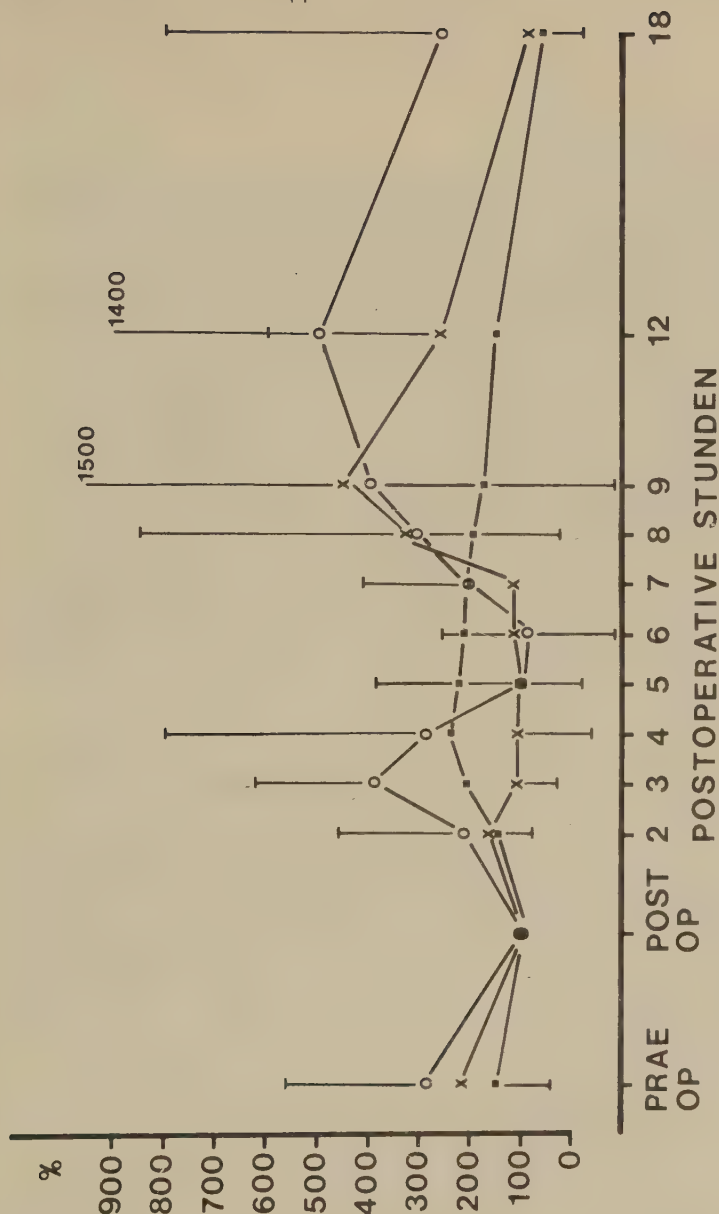


Abbildung 11: Der postoperative Verlauf des β -Hydroxybutyrates im Plasma bei unterschiedlicher Infusionstherapie als prozentuale Abweichung, bezogen auf den direkt postoperativen Wert, der mit 100 % gleichgesetzt wurde.

Zeichenerklärung: Siehe Abbildung 10.

4.3.2 β -Hydroxybutyrat.

Das eben Gesagte gilt auch für die Kurven des β -Hydroxybutyrates (siehe Abb. 11), bei denen im Vergleich untereinander nur beim 18-Stundenwert sich die Gruppe I von der Gruppe III signifikant unterscheidet. Ein signifikanter Abfall der β -Hydroxybutyratkonzentration ließ sich mit einem p kleiner als 0,05 nur in der Gruppe II sichern. Der Verlauf der drei Kurven entspricht im großen und ganzen dem der Acetacetatkurven. Während der Infusionszeit beobachteten wir praktisch ein Gleichbleiben der β -Hydroxybutyratkonzentration bei Aminosäureinfusion, während der Glucoseinfusion ein signifikanter Abfall der Werte ($p < 0,025$) und bei der NaCl-Infusion ein signifikanter Anstieg ($p < 0,05$) zu verzeichnen ist. Der weitere Verlauf der Kurven zeigt ebenfalls dem Acetacetatverlauf ähnliche Bilder.

4.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der Ketonkörper.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß in allen drei Gruppen innerhalb der ersten zwei postoperativen Stunden die Ketonkörperkonzentration im Blut signifikant ansteigt. Im Anschluß an die spezifischen Infusionen zeigt sich in Gruppe I ein Gleichbleiben der Konzentrationen von Acetacetat und β -Hydroxybutyrat, bezogen auf den Wert 2 Stunden nach der Operation, in Gruppe II ein Abfall und in Gruppe III ein weiterer Anstieg. Gruppenunterschiede fanden sich nur zwischen Gruppe I und Gruppe III.

4.4. Weitere biochemische Bestimmungen.

Es sollen hier die Besprechungen von den Ergebnissen der Bestimmung von Lactat, Pyruvat, Glucose, Harnstoff und Gesamtlipide zusammengefaßt werden.

4.4.1 Lactat.

In allen drei Gruppen verzeichnen wir einen signifikanten Anstieg der Lactatkonzentration während der Operation ($p < 0,0005$). Der Vergleich, Beginn zu Ende der Kontrollinfusion, zeigt im Fall der Gruppe I und der Gruppe II einen signifikanten Anstieg ($p < 0,025$); im Fall der Gruppe III einen signifikanten Abfall ($p < 0,05$). Auch im weiteren Verlauf sind die Kurven der Probanden der Gruppe I und II durch einen gegenüber dem postoperativen Wert signifikanten Anstieg gekennzeichnet (p-Werte zwischen 0,05 und 0,0005), während diese Aussage für die Gruppe III nicht zutrifft.

Der Vergleich der Gruppen untereinander ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe I und Gruppe II, wohl aber für die Werte 6 und 18 Stunden nach der Operation beim Vergleich der Gruppen I und III. Die p-Werte belaufen sich auf $p < 0,0125$ und $p < 0,05$. Ebenfalls mit einem p-Wert kleiner als 0,05 unterscheiden sich die beiden Kontrollgruppen (Gruppe II und III) im 18-Stundenwert. Die Lactatkonzentration bleibt also unter der Aminosäureinfusion zunächst relativ hoch, ist aber am Ende der Beobachtungsperiode deutlich unter dem Niveau der Kontrollgruppe III. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

	Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III	
	$\bar{x}\%$	s	$\bar{x}\%$	s	$\bar{x}\%$	s
prae OP	62,00	21,41	47,64	20,27	65,78	20,47
post OP	100,00	-	100,00	-	100,00	-
2 ^h p.o.	83,10	25,58	73,01	15,57	87,86	27,10
3 ^h p.o.	100,98	33,12	58,76	8,80	80,14	28,86
4 ^h p.o.	102,35	26,44	72,02	23,30	77,41	23,75
5 ^h p.o.	101,96	35,24	76,59	22,90	73,66	23,34
6 ^h p.o.	106,82	32,27	86,36	36,58	70,01	31,70
7 ^h p.o.	84,23	37,19	89,57	50,75	76,69	29,31
8 ^h p.o.	73,60	31,86	77,03	45,07	74,65	32,86
9 ^h p.o.	64,55	25,86	67,26	46,29	84,61	37,88
12 ^h p.o.	72,69	29,11	63,64	48,57	89,82	53,59
18 ^h p.o.	85,22	26,86	83,86	65,54	121,59	56,51

Tabelle 4 : Prozentuale Veränderungen des Lactats im Plasma nach Infusion von Aminosäuren, Glucose oder Kochsalz im postoperativen Verlauf im Bezug auf den direkt postoperativen Wert, der mit 100 % gleichgesetzt wurde.

Zeichenerklärung: $\bar{x}\%$ = Prozentwert,
s = Stabddabweichung, prae OP = Wert vor der Operation, post OP = Wert direkt nach der Operation, h_{p.o.} = postoperative Stundenzahl.

Zusammenfassung :

Der Verlauf des Lactat zeigt bei Gruppe I ein Verbleiben auf dem erhöhten postoperativen Wert für die Dauer der Aminosäureinfusion. In der Gruppe II findet sich ebenfalls ein Anstieg, nur in der Gruppe III ist ein Abfall zu beobachten. Diese Unterschiede zwischen den Gruppen sind allerdings statistisch nicht zu sichern.

4.4.2. Pyruvat.

Die Änderungen im Verlauf der drei kurven ließen sich alle statistisch nicht sichern (p in jedem Falle größer als 0,05). Ebenso verliefen die Korrelationsteste der Gruppen untereinander ohne einen Unterschied beweisendes Ergebnis.

	Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III	
	$\bar{x}\%$	s	$\bar{x}\%$	s	$\bar{x}\%$	s
prae OP	284,92	318,81	114,47	36,34	222,96	290,26
post OP	100,00	--	100,00	-	100,00	--
2 ^h p.o.	171,07	230,79	135,76	90,62	224,25	372,34
3 ^h p.o.	177,32	163,58	71,16	30,40	200,81	223,04
4 ^h p.o.	373,38	675,24	98,78	43,96	164,96	195,96
5 ^h p.o.	251,91	284,29	88,20	64,36	159,24	197,92
6 ^h p.o.	201,64	195,33	142,67	138,69	156,87	152,21
7 ^h p.o.	279,34	348,62	133,57	119,17	121,77	140,67
8 ^h p.o.	316,69	499,77	89,43	78,68	157,23	218,57
9 ^h p.o.	184,00	226,71	121,61	189,22	140,56	108,70
12 ^h p.o.	219,58	265,56	128,87	205,70	133,63	165,92
18 ^h p.o.	234,63	344,53	83,85	45,84	161,65	176,14

Tabelle 5 : Prozentuale Veränderung des Pyruvat im Plasma nach Infusion von Aminosäuren, Glucose oder Kochsalz im postoperativen Verlauf, bezogen auf den direkt postoperativen Wert, der mit 100 % gleichgesetzt wurde.

Zeichenerklärung: Siehe Tabelle 4.

Zusammenfassung :

Die Ergebnisse der Pyruvat-Bestimmung ermöglichen aufgrund der Signifikanzberechnungen keine Aussagen.

4.4.3 Glucose.

	Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III	
	$\bar{x}\%$	s	$\bar{x}\%$	s	$\bar{x}\%$	s
prae OP	68,63	10,19	73,87	12,01	63,04	10,10
post OP	100,00	-	100,00	-	100,00	-
2 ^h p.o.	108,67	12,92	118,30	26,09	106,82	20,86
3 ^h p.o.	134,69	29,21	134,61	23,36	107,62	22,35
4 ^h p.o.	150,79	53,90	157,61	41,36	110,91	19,96
5 ^h p.o.	151,58	44,24	159,23	36,57	107,01	19,04
6 ^h p.o.	151,03	43,15	166,52	40,21	110,18	20,65
7 ^h p.o.	134,48	47,89	141,64	38,52	112,84	20,10
8 ^h p.o.	129,59	44,66	128,70	34,70	115,01	21,49
9 ^h p.o.	124,50	48,61	120,94	30,88	110,20	20,46
12 ^h p.o.	116,82	35,05	116,17	43,57	104,48	18,32
18 ^h p.o.	104,72	27,51	109,80	30,28	99,43	20,02

Tabelle 6: Prozentuale Veränderungen des Blutzuckerspiegels im Plasma nach Infusion von Aminosäuren, Glucose oder Kochsalz, bezogen auf den direkt postoperativen Wert, der mit 100 % gleichgesetzt wurde.

Zeichenerklärung: Siehe Tabelle 4.

In allen drei Gruppen ein signifikanter Anstieg der Glucosekonzentration intraoperativ ($p < 0,0005$). Die Kurve der Gruppe II zeigt keine Besonderheiten auf, da die statistisch zu erfassenden Unterschiede ja durch die Infusion selbst zu erklären sind.

Die Kurve der Gruppe III zeigt einen nahezu plateauartigen Verlauf, ohne weitere Besonderheiten zu bieten.

Der Blutzucker Verlauf der Gruppe I zeigt einen deutlichen Anstieg ($p < 0,005$) unter der Aminosäureinfusion. Diese

Erhöhung bildet sich aber nach der Infusion innerhalb unseres Beobachtungszeitraumes wieder zurück, so daß der 12 und 18 Stundenwert bereits keine statistisch beweisbare Erhöhung gegenüber dem postoperativen Wert mehr zeigen.

Erwartungsgemäß ergeben sich folgende Werte beim Gruppenvergleich untereinander: Am Ende der Infusion ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) zwischen Gruppe I und Gruppe III, sowie zwischen Gruppe II und III. Kein Unterschied hingegen findet sich zwischen Gruppe I und II.

Zusammenfassung:

Infusionsbedingt ist in Gruppe II ein deutlicher Anstieg der Glucosekonzentration festzustellen, während in Gruppe III die Blutzuckerkonzentration konstant bleibt. Auffällig ist ein Anstieg der Glucosekonzentration in Gruppe I während der Aminosäureinfusion. Der Vergleich der Gruppen untereinander bestätigt diese Differenzen.

4.4.4 Harnstoff. -----

Während sich unter der Glucose- und der NaCl-Infusion in den Gruppen II und III sogar ein leichter Rückgang der Harnstoffkonzentration im Blut nachweisen läßt ($p < 0,0025$; $p < 0,05$), findet sich in der Gruppe I ein deutlicher Anstieg unter der Aminosäureinfusion ($p < 0,0025$), der nur langsam zurückgeht und auch in der 18. postoperativen Stunde immer noch signifikant gegenüber dem postoperativen Wert erhöht ist ($p < 0,025$). Während der Operation findet sich keine Veränderung des Harnstoffspiegels. Die Absolutwerte der Harnstofferhöhung liegen im oberen Normbereich, gehen also nicht in pathologische Werte über.

Im Vergleich der Gruppen I und II finden sich signifikante Erhöhungen in der Gruppe I ab Ende der Kontrollinfusion ($p < 0,0005$), in der 9. Stunde ($p < 0,0005$), in der 12. Stunde ($p < 0,0005$) und in der 18. Stunde ($p < 0,01$). Dasselbe gilt für den Vergleich der Gruppen I und III, während sich die beiden Kontrollgruppen nicht voneinander unterscheiden.

	Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III	
	$\bar{x}\%$	s	$\bar{x}\%$	s	$\bar{x}\%$	s
prae OP	103,92	12,33	98,50	10,87	106,57	26,90
post OP	100,00	-	100,00	-	100,00	-
2 ^h p.o.	98,62	14,36	97,54	19,33	108,80	24,20
3 ^h p.o.	108,56	11,74	94,43	10,37	112,93	28,85
4 ^h p.o.	113,45	9,29	94,50	10,75	94,41	12,66
5 ^h p.o.	117,86	15,89	88,59	13,84	100,21	27,79
6 ^h p.o.	143,98	31,65	86,70	12,82	98,01	21,62
7 ^h p.o.	140,93	23,47	84,17	22,05	102,96	22,22
8 ^h p.o.	133,70	18,98	79,60	22,95	98,08	31,13
9 ^h p.o.	133,29	26,69	85,58	24,14	97,79	31,87
12 ^h p.o.	127,39	20,19	82,08	27,34	105,00	27,49
18 ^h p.o.	117,61	23,98	80,01	36,86	109,45	36,74

Tabelle 7 : Prozentuale Veränderung des Harnstoffs im Plasma nach Infusion von Aminosäuren, Glucose oder Kochsalz im postoperativen Verlauf, bezogen auf den direkt postoperativen Wert, der mit 100 % gleichgesetzt wurde.

Zeichenerklärung: Siehe Tabelle 4 .

Zusammenfassung:

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei Aminosäureinfusion der Harnstoffspiegel im Gegensatz zu Glucose- und Kochsalzinfusion signifikant ansteigt und auch noch

eine Weile über die Infusionszeit hinaus erhöht bleibt.
Diese Erhöhung bleibt jedoch im Normbereich.

4.4.5 Gesamtlipide.

	Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III	
	$\bar{x}\%$	s	$\bar{x}\%$	s	$\bar{x}\%$	s
prae OP	106,85	14,30	112,90	12,14	118,98	25,31
post OP	100,00	-	100,00	-	100,00	-
2 ^h p.o.	107,55	34,16	97,96	10,24	105,50	20,88
3 ^h p.o.	109,64	45,29	107,33	99,38	106,66	11,97
4 ^h p.o.	112,76	43,73	102,42	11,97	95,69	23,06
5 ^h p.o.	97,92	16,62	99,61	8,89	104,56	28,98
6 ^h p.o.	104,91	24,63	95,90	11,07	99,07	36,90
7 ^h p.o.	113,50	51,23	97,69	12,20	96,29	34,04
8 ^h p.o.	107,64	31,80	98,70	10,42	91,91	36,22
9 ^h p.o.	116,83	49,37	94,63	11,68	95,20	32,17
12 ^h p.o.	96,63	43,64	88,83	11,24	96,84	28,87
18 ^h p.o.	96,64	55,64	86,83	12,08	102,34	25,64

Tabelle 8 : Prozentuale Veränderungen der Gesamtlipide
im Plasma nach Infusion von Aminosäuren,
Glucose oder Kochsalz im postoperativen Verlauf
in Bezug auf den direkt postoperativen Wert, der
mit 100 % gleichgesetzt wurde.

Zeichenerklärung: Siehe Tabelle 4.

In allen drei Untersuchungsgruppen bleiben die Gesamtlipide nahezu konstant, so daß sich weder deutliche Veränderungen in den einzelnen Kurven noch beim Vergleich untereinander ergeben. Alle Werte liegen innerhalb des Normbereiches. Die Werte lagen durchschnittlich um 500 mg/100 ml mit einer maximalen Abweichung von ± 200 mg/100 ml. Eine Beeinträchtigung unserer Ergebnisse in Hinblick auf Alter und Gewicht der Patienten haben wir nicht feststellen können.

4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse.

4.5.1 Säure-Basen-Haushalt -----

In allen drei Gruppen fand sich ein Abfall der pH-Werte, des Standard-Bikarbonats und der Pufferkapazität im Anschluß an den operativen Eingriff, der statistisch zu sichern war (pH: $p < 0,05$; StBk: $p < 0,05$; Pufferkapazität: $p < 0,0005$). Innerhalb des Beobachtungszeitraumes war eine allmähliche Rückkehr der Werte zur Norm auffällig. Unterschiedliches Verhalten der genannten Größen im Vergleich der Gruppen konnte statistisch nicht gesichert werden. Bei Betrachtung der Werte fällt jedoch auf, daß Aminosäuren eine leichte Verzögerung dieser Rückkehr zur Norm bedingen, was allerdings statistisch sich nicht beweisen läßt.

4.5.2 Biochemie. -----

Die Ketonkörper zeigten einen leichten Abfall innerhalb der Gruppe II während der Glucoseinfusion. Der unter Aminosäuregabe zu erwartende Anstieg der Ketonkörper, aufgrund der in der Lösung enthaltenen ketoplastischen Aminosäuren, konnte nicht erfaßt werden.

Der Anstieg der Glucose- und Harnstoffkonzentrationen unter der Aminosäuregabe konnte dagegen gesichert werden. Die Lactatkonzentration blieb relativ hoch. Die Konzentration der Gesamtblutlipide blieb nach Glucose- und Kochsalzgaben konstant und wurde auch durch Aminosäureinfusion nicht beeinflußt.

5. DISKUSSION

5.1 Anwendung von stickstoffhaltigen Infusionslösungen postoperativ.

Die Frage der parenteralen Stickstoffzufuhr zur Verbesserung der posttraumatischen Stickstoffbilanz und damit der Zweckmäßigkeit der Gabe von Aminosäuren nach allgemeinchirurgischen Eingriffen wird sehr unterschiedlich beurteilt. So finden FREY, HALMAGYI (33), ALLGÖWER (10) und andere keinen Erfolg bei der frühzeitigen i.V.-Behandlung mit stickstoffhaltigen Präparaten. Im Gegensatz dazu beschreiben mehrere Autoren insbesondere bei ausreichender Kalorienzufuhr (200 kcal/1g N) eine schnelle positive N-Bilanzeinstellung in solchen Fällen (CARSTENSEN 24, KEIL 43, PARSA 59a). Abgesehen von diesen Vorteilen werden auch keine klinischen Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen und allergische Reaktionen, bei vorschriftsmäßiger Anwendung der Lösungen beschrieben. (PARSA 59a). KEIL (43) bemerkt sogar, daß routinemäßig auch an kleinen Krankenhäusern eine frühe postoperative Behandlung mit Aminosäuren aufgenommen werden sollte. Im Gegensatz dazu steht BÜNTE (20) mit seiner Aussage, daß die physiologische, metabolische Azidose nach chirurgischen Traumen durch den Abbau der ketoplastischen Aminosäuren in den ersten postoperativen Tagen noch weiter in u.U. bedenklicher Weise vertieft werden, und es daher ratsam sei, in dieser Phase der Rekonvaleszenz Aminosäuren nur in Fällen besonderer Indikation zu applizieren. Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit sollen nun versuchen, einen Beitrag zur Klärung der Frage zu bringen, ob es kontraindiziert ist, in der frühen postoperativen Phase Aminosäuregemische intravenös zu applizieren.

5.2 Diskussion der Methodik.

5.2.1 Wahl des Aminosäurepräparates. -----

Bei dem von uns verwendeten Präparat, Aminomel LS 8^R, handelt es sich um eine kristalline L-Aminosäurelösung, die auf den pH 7,40, also einen im physiologischen Bereich liegenden Wert, eingestellt ist. Das Aminosäuremuster ist nach dem ROSE'schen Schema eingestellt.

Für die Verwendung eines L-Aminosäuregemisches gegenüber den Alternativen eines Racemates oder Hydrolysates sprechen zum ersten die bessere klinische Verträglichkeit des synthetischen L-Aminosäuregemisches (42, 59a) gegenüber den Kaseinhydrolysaten, zum anderen sind reine L-Lösungen gegenüber L-D-Racematen wesentlich besser utilisierbar, weil der Organismus sich ausschließlich der L-Aminosäuren für seine Eiweißsynthese bedient. Bei Ausscheidungskontrollen konnte durch verschiedene Autoren (22, 24) diese Beobachtung gemacht werden.

Divergierend sind die Meinungen über ideale Zusammensetzungen des Aminosäuremusters: Während HELLER (42) noch das ROSE-Muster als dasjenige beschreibt, das die besten Bilanzen bringt, entsprechend auch den Befunden von MÜLLER (57), fand KNAUFF (47), daß mit Lösungen nach dem ROSE-Muster keine ausgeglichene N-Bilanz zu erzielen sei. Er entwickelte ein eigenes Muster, das im Wesentlichen dem Kartoffel-Ei-Muster (siehe weiter unten) entspricht, mit dem ihm positive N-Bilanzierungen an gesunden Menschen gelang. Gleiche Befunde konnte er auch an frisch operierten Patienten in der Zeit vom 1. bis 4. postoperativen Tag erheben. (56). KLUTHE (46) fand die

sogenannte Kartoffel-Ei-Diät (kurz: KE-Diät), eine Mischung von 36 % Vollei-N und 64 % Kartoffel-N, die als drittes Aminosäuremuster von DECKNER (26) dem ROSE-Muster gegenübergestellt wird. Er fand, daß das Kartoffel-Ei-Prinzip in etwa gleich mit dem KNAUFF-muster und beide dem ROSE-Muster überlegen seien.

Diese Überlegungen hatten allerdings für unsere Versuchsreihen keine ausschlaggebende Bedeutung, da es sich bei uns nicht um Bilanzierungsprobleme sondern um die Belastbarkeit des Stoffwechsels bei isolierter Aminosäuregabe sehr früh postoperativ handelte. Wir entschieden uns für eine synthetische L-Aminosäurelösung nach dem ROSE-Muster mit einem physiologischen pH.

5.2.2 Diskussion der Titration.

5.2.2.1 Methodik der Titration.

Da die alleinige Bestimmung der H^+ -Ionenkonzentration und des Standard-Bikarbonats keinen direkten Aufschluß über die akute Belastbarkeit des Blutes mit sauren Valenzen, also über die aktuelle Pufferkapazität, geben, ist dieser jedoch durch die direkte Titration zu gewinnen. Der Base Excess, der nach SIGAARD-ANDERSEN (64) als titrierbare Base bis pH 7,40 bei 40 mmHg pCO_2 und $38^{\circ}C$ definiert ist, spiegelt nicht die respiratorischen Einflüsse auf die Gesamtpufferkapazität des Blutes wieder, da er ja bei einem standardisierten pCO_2 gemessen wird. Wir titrierten daher eine vorgelegte Blutmenge von 2,5 ml mit 0,1 n Essigsäure bis zum Neutralpunkt pH 7,00, unter anaeroben Bedingungen bei $38^{\circ}C$ bis zum Austreiben des CO_2 . Da die wesentlichen Anteile der Blutpuffersysteme intra-

zellulär liegen (Puffer Vollblut 100 %, davon intrazellulär 79 %, im Plasma 21 %, nach GEIGY 3) und bei einer Titration in vitro eigentlich gar nicht miterfaßt würden, lagen die Verhältnisse bei unserer Versuchsanordnung so, daß das Blut einerseits durch den chemischen Faktor der hypoosmolaren Essigsäure, andererseits durch den mechanischen Faktor des Magnetrührers nahezu vollständig im Laufe der Titration hämolysierte. Dadurch wurden auch die intrazellulären Puffersysteme frei, und konnten so miterfaßt werden.

Laut Auskunft von Herrn Prof. PFEIL (59 b) ist Essigsäure aufgrund ihres geringen Dissoziationsgrades und der damit verbundenen eigenen Pufferwirkung als Titriermittel ungeeignet. Eine starke Säure eignet sich aber wiederum auch nicht, da sie die Proteinpuffersysteme denaturieren würde. Wir haben uns daher entschlossen, dennoch die Essigsäure als Titriermittel zu verwenden.

Die Titration unter anaeroben Bedingungen mittels Luftabschluß unter einer Paraffinplombe erwies sich als notwendig, da Versuche unter einer Stickstoffatmosphäre, wie sie AHNEFELDT (9) beschreibt, zu unreproduzierbaren Ergebnissen führte, die wahrscheinlich durch den freien Austausch des CO_2 aus dem Blut in die kohlendioxidfreie Stickstoffatmosphäre bedingt waren.

Die Temperatur von 38°C , die wir bei der Titration durch einen temperierten Wassermantel aufrecht erhielten, ist angelehnt an die Empfehlung von ASTRUP (11).

Alle anderen Untersucher (11, 14, 16, 28, 33, 50, 52, 76) begnügten sich bisher mit der Bestimmung von pH, Standard-Bikarbonat, Base-Excess und pCO_2 , so daß kein Vergleich zu den Titrationsmethodiken anderer Autoren gezogen werden kann.

5.2.2.2 Fehlerquellen bei der Titration.

Im Laufe der Untersuchungen stellten sich folgende Fehlerquellen heraus, die wir hier in der Reihenfolge der Wichtigkeit aufführen:

1. Ungenügende Elektrodenreinigung
2. Elektrode stand nicht lange genug in einer etwa neutralen Pufferlösung
3. Luftblasen in der Titriekapillare
4. Bürettenhahn stand während der Eichung nicht in Stellung "Titration".
5. Statische Aufladung bei sehr geringer Luftfeuchtigkeit.

5.2.2.3 Genauigkeit der Messungen.

Die Genauigkeit unserer Titration wurde folgendermaßen bestimmt. Eine alte Blutkonserve, die ihren pH nicht mehr veränderte, wurde mit Tris-Puffer^R auf pH 7,25 abgepuffert. Anschließend wurden 10 mal Proben zu je 2,5 ml auf den pH 7,00 zurücktitriert und zwar mit 0,1 n Essigsäure. Folgende Ergebnisse ermittelten wir:

Probe	pH	Pufferkapazität
1	7,24	18,32 mval/l
2	7,25	18,84 "
3	7,25	18,20 "
4	7,24	18,84 "
5	7,24	18,48 "
6	7,24	18,80 "
7	7,25	19,00 "
8	7,24	18,60 "
9	7,25	18,68 "
10	7,25	18,32 "

Der Mittelwert der Titrationsergebnisse beträgt 18,61 mval/l. Die Standardabweichung ist $\pm 0,27$ mval/l. Das entspricht einer Fehlerbreite von $\pm 1,45$ %.

Die nach unserer Methode gefundenen Werte bei den Blutentnahmen von Probanden vor der Operation, die etwa eine Säurebindungskapazität bis pH 7,00 von 15 - 18 mval/l erbrachten, decken sich weitgehend mit den Angaben von MÜLLER (58).

5.3 Diskussion der Ergebnisse.

5.3.1 Der Säure-Basen-Haushalt. -----

Da nach jedem chirurgischen Eingriff im Rahmen des postoperativen Syndroms auch eine metabolische Azidose auftreten kann, erhebt sich die Frage, ob es geraten sei, in dieser Situation der ja schon vermehrten H^+ -Ionenbelastung noch eine weitere aufzusetzen durch Infusion von sauren Lösungen, zumal ja die respiratorischen Kompensationsmöglichkeiten auch durch die Schmerzen der Operationswunde in gewisser Weise eingeschränkt sind. Weiterhin liegt in der katabolen, postoperativen Phase eine vermehrte Ausschüttung von Nebennierenrindenhormonen vor, die über eine gesteigerte Proteolyse und Aminosäureabbau die Konzentration der Ketonkörper deutlich erhöhen und somit schon von sich aus die Ausgangsbasis für eine Vertiefung der metabolischen Azidose durch Gabe, insbesondere von ketoplastischen Aminosäuren bilden. Diese hier angesprochene Gefahr wird von BÜNTE (20) beschrieben. Jene katabole Phase führt seiner Meinung nach dazu, daß nur ein kleiner Teil der substituierten Aminosäuren in die Proteinsynthese übergeht, während der größere Teil abgebaut wird. Durch seine Ketonkörperuntersuchungen am 24-Stunden-Urin nach Gabe von L-Aminosäurelösungen und

Racematen, die eine Acetonausscheidungserhöhung ergeben, schließt er auf eine verstärkte metabolische Azidose, im Sinne einer Ketoazidose. Auch WENZEL (73) kam zu einem ähnlichen Ergebnis, allerdings mit anderen Untersuchungsmethoden. Bei der Gabe von L-Aminosäuren zusammen mit den notwendigen Kalorienträgern stellte er eine Verschiebung des Standard-Bikarbonats und der Basenabweichung in deutlich metabolisch saurer Richtung fest, gegenüber Kontrollgruppen, die ausschließlich mit Kalorienträgern und Elektrolytlösungen therapiert wurden. Ein amerikanischer Autor (25) beschrieb eine metabolische Azidose nach Aminosäureinfusionen anhand des Abfalls von Standard-Bikarbonat und Base Excess bei 5 Patienten. Er findet die renale H^+ -Ionenausscheidung erhöht. Da es sich in diesem Fall um die Gabe von ungepufferten Aminosäurelösungen handelt, wird man annehmen dürfen, daß die Azidose hier allein aus der H^+ -Ionenbelastung der Puffersysteme beruhen dürfte. Diese Feststellung ist aber eigentlich keine Kontraindikation für eine Aminosäureinfusionstherapie, da wir ja heute über gepufferte Aminosäurelösungen verfügen, die direkt keine große Säurebelastung für den Organismus darstellen (MANZKE 55), es sei denn, sekundär entstünden saure Valenzen.

Vergleicht man diese Darstellungen mit unseren Erfahrungen, so ergeben sich Differenzen: Unter der Infusion von Aminosäuren finden wir zwar keine signifikante pH-Normalisierung, aber das korreliert genau mit der Gruppe II, die nur Glucose erhielt. Lediglich die Gruppe III, die Kochsalz erhielt, zeigte einen schnelleren pH-Wertanstieg, der sich aber gegenüber den anderen beiden Gruppen nicht als statistisch signifikant besser beweisen ließ. Da der aktuelle pH-Wert des Blutes ja eine Größe ist, die direkt vom pCO_2 abhängt und dieser bei unseren Untersuchungen individuell sehr stark schwankte, mag ein Blick auf die Größen, die die

Pufferkapazität betreffen, die Lage vielleicht klarer darstellen. Betrachtet man die Ergebnisse des Standard-Bikarbonats und der titrierbaren Pufferkapazität, so scheinen sie zunächst für die Ausführungen der oben genannten Autoren zu sprechen, da Gruppe I bei allen 3 Größen, Pufferkapazität, Standard-Bikarbonat und Base Excess, jeweils die niedrigsten Werte während der Infusion zeigt. Wie aber der Vergleich der Gruppen untereinander zeigt, sind diese Unterschiede statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). Somit kann man nicht davon sprechen, daß Aminosäureinfusionen die postoperative Azidose verstärken.

Wenn wir unsere Ergebnisse bei der Konzentration der Ketonkörper betrachten, so muß man sagen, daß sie auch nicht die Ursache für eine metabolische Azidose sein könnten. Im Falle der Aminosäureinfusion bleiben sie nämlich konstant, nur bei Gabe von Glucose finden wir noch einen Abfall.

Festzuhalten bleibt also, daß wir bei Anwendung von Aminosäuren kurz nach der Operation von seiten des pH-Wertes keine weitere Verstärkung der postoperativen Azidose feststellen konnten. Zweifellos besteht nach der Operation in allen 3 Gruppen eine metabolische Azidose, die sich aber im Verlaufe der ersten 24 postoperativen Stunden wieder zurückbildet. Betrachtet man den Kurvenverlauf der Puffersubstanzen des Blutes, so kann man den Eindruck gewinnen, daß Aminosäuregabe diese Normalisierungstendenz negativ beeinflussen würde. Die statistische Berechnung zeigte hier aber keine signifikanten Unterschiede auf, so daß man sagen kann, Aminosäuregaben in der initialen postoperativen Phase beeinträchtigen nicht die Normalisierung der postoperativen metabolischen Azidose. Ähnliche Befunde werden auch von BARTOSCHECK (14) beschrieben, der gleichartige Versuche an den ersten 6 postoperativen Tagen durchführte.

5.3.2 Eiweißstoffwechsel und Energiehaushalt.

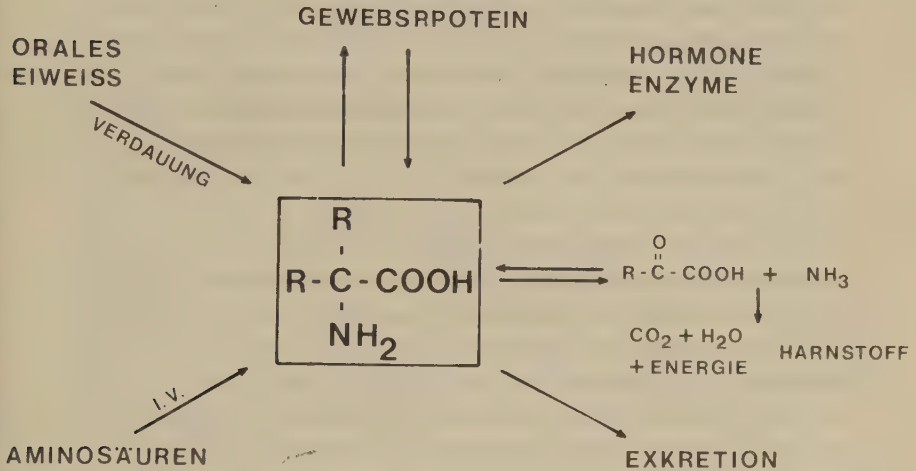


Abbildung 12 :

Als Überblick über die Möglichkeiten des Stoffwechsels der Proteine und Aminosäuren im menschlichen Körper möge Abbildung 12 dienen.

Da die Aminosäuren zur Proteinsynthese intrazellulär liegen müssen und diese Einschleusung aus dem extrazellulären Raum in den intrazellulären ein energieverzehrend-

der Prozess ist, weil er gegen den Konzentrationsgradienten abläuft (36), ist für die Utilisierung im Eiweißstoffwechsel der infundierten Aminosäuren eine gleichzeitige ausreichende kalorische Versorgung erforderlich (13, 40). Zum Beispiel BAUER (15) gibt als Richtwert an 200 kcal/1 g N. ZERWECK (74) erreicht mit der empirischen Gabe von zweimal 500 ml Glucose am Tag zusätzlich zu den Aminosäuren einen ausreichenden positiven Effekt in der Kontrolle des Bluteiweißspiegels. STEINBEREITHNER (69) formuliert es so: " Um zu verhindern, daß die zugeführten Aminosäuren im Stoffwechsel verbrannt werden, ist es erforderlich, gleichzeitig Kohlehydrate zu verabreichen und damit die Aminosäuren für den Gewebsaufbau freizumachen. "

Da bei unserer Untersuchung im Vordergrund stand, ob die reine Säurebelastung des Organismus durch die isolierte Gabe von Aminosäuren ungünstige Konsequenzen zeigt, haben wir auf die oben angesprochenen Fragen keine Rücksicht genommen und die Aminosäuren ohne zusätzlichen Kalorienträger, außer dem in der Lösung selbst enthaltenen, infundiert. Der in der Aminosäurelösung enthaltene Anteil an Sorbit blieb die ganze kalorische Versorgung, die wir unseren Patienten anboten. Aufgrund der Arbeiten von FÜRSTER (34, 35) und STEINBEREITHNER (68) ist davon auszugehen, daß dieses glucoplastische Substrat keinen oder nur einen sehr geringen Einfluß auf die Blutzuckerkonzentration hat. Obwohl GRIEM u. Mitarb. (37) bei Kaninchen herausfanden, daß Aminosäureinfusionen mit Sorbitzusatz sofort zu einer positiven Stickstoffbilanz führten, müssen wir bei unseren Versuchen aufgrund unserer Ergebnisse der Anstiege des Blutzuckers und des Harnstoffes annehmen, daß ein Teil der infundierten Aminosäuren nach Desaminierung in den Betriebsstoffwechsel eingeht und zur Energiegewinnung verbrannt wird. Die energetisch wertlose NH_2 -Gruppe

geht über in den KREBS-HENSELEIT-Zyklus und ist damit maßgeblich an der Harnstoffbildung beteiligt. Hierdurch erklärt sich nunmehr auch der Gegensatz zu anderen Autoren, die bei ihren Stickstoffbilanzierungsversuchen keinen Anstieg des Harnstoffspiegels im Blut fanden (73). Die Erhöhungen, die sich in unseren Untersuchungen zeigten, nahmen jedoch keine kritischen Ausmaße an und bildeten sich relativ gut nach Beendigung der Infusion wieder zurück, wenn auch Residuen noch nach 12 Stunden nach Ende der Infusion nachweisbar waren. Die Werte bewegten sich immer innerhalb des Normalbereiches.

Die Erhöhung des Lactatspiegels während der Aminosäureinfusion ist sicherlich nicht den Aminosäuren anzulasten. FÖRSTER (35) beschreibt in seiner Arbeit, daß die Infusion von Sorbit sowohl zu einem Lactat-Anstieg als auch zu einem Pyruvat-Abfall führt. Die Größenordnung des Lactatanstiegs bei FÖRSTER stimmt mit unseren Beobachtungen überein. Unsere Lactaterhöhung überschritt die Grenze von 25 mg/100 ml nicht und bildete sich in kurzer Zeit nach Ende der Aminosäureinfusion wieder auf Werte des Normalbereiches zurück. Es ist also anzunehmen, daß dieser Befund durch den Sorbitzusatz zu der von uns verwendeten Aminosäurelösung verursacht wurde.

Weitere Untersuchungen zum Eiweißstoffwechsel wurden von uns nicht durchgeführt, da sie nicht zur Aufgabenstellung dieser Arbeit gehören sollten und es muß daher auf die für dieses Gebiet einschlägige Literatur verwiesen werden (42, 56, 72 u.a.).

5.3.3 Klinik.

Betrachtet man die spontane Rückbildung der Operations- und Narkosefolgen vom klinischen Bild her, so läßt sich feststellen, daß da kein Unterschied in unseren drei Untersuchungsgruppen war. Nebenwirkungen im Sinne von Übelkeit und Erbrechen wurde in keinem der Fälle mit Aminosäureinfusion registriert. Auch waren die Patienten der Gruppe I gleich ansprechbar, bzw. gleich schläfrig wie die der zwei anderen Gruppen. Ebenfalls wurden keine subjektiven Beschwerden von seiten der Patientinnen der drei Gruppen geäußert.

6. Z U S A M M E N F A S S U N G

Es sollte die Beeinflussung des Stoffwechsels in der frühen postoperativen Phase durch Infusion einer kristallinen L-Aminosäurelösung untersucht werden. Dazu faßten wir 30 Patientinnen unserer Klinik, die sich der Resektion einer euthyreoden Struma oder einer einfachen Cholecystectomy unterziehen mußten, in 3 Gruppen zusammen. Direkt nach der Operation erhielten innerhalb eines standardisierten Wasser- und Elektrolytprogramms die Gruppe I 500 ml 8 %-ige Aminosäurelösung, die Vergleichsgruppe II mit Kalorienträger 500 ml 5 %-ige Glucoselösung und die Vergleichsgruppe III ohne Kalorienträger 500 ml physiologische Kochsalzlösung.

Im peripheren Venenblut bestimmten wir dann die Konzentrationen der Ketonkörper Acetacetat und β -Hydroxybutyrat, sowie den Lactat-, Pyruvat-, Glucose-, Harnstoff- und Gesamtlipidspiegel. Der pH-Wert, Standard-Bikarbonat, Base Excess und pCO_2 wurden nach der ASTRUP'schen Mikromethode ermittelt. Als Parameter für die Pufferkapazität des Blutes bestimmten wir die titrierbare Alkalität. Dabei wurde anaerob und bei einer Temperatur von $38^{\circ}C$ mit einer automatischen Titrieranlage die Säuremenge (0,1 n Essigsäure), die zur Einstellung des Neutralpunktes bei einer vorgelegten Blutmenge von 2,5 ml notwendig war. Die Ergebnisse wurden in mval/l angegeben.

In allen Gruppen war im Vergleich zum praeoperativ gemessenen Wert ein Abfall des Blut-pH im Anschluß an den Eingriff zu beobachten und statistisch zu sichern (Gr. I: $p < 0,0001$; Gr. II: $p < 0,025$; Gr. III: $p < 0,0005$). Ebenso stieg der pH-Wert bei allen Gruppen im Verlauf der 18-stündigen

Beobachtungsperiode wieder auf die praeoperativen Werte an, wobei ein unterschiedliches Verhalten der einzelnen Gruppen statistisch nicht zu sichern war. In allen Untersuchungsgruppen zeigte sich ein starker intraoperativer Abfall des Standard-Bikarbonats und der Pufferkapazität. Dagegen ließ sich der Anstieg des pCO_2 nicht sichern. Alle drei Gruppen zeigen im weiteren postoperativen Verlauf einen langsamen Anstieg der Pufferkapazität und ebenfalls des Standard-Bikarbonats. Parallele Veränderungen zeigen sich im Base Excess.

Die Ergebnisse der Ketonkörperbestimmung zeigten einen leichten Anstieg unter Kochsalzinfusion und einen leichten Abfall unter Glucoseinfusion. Einen Anstieg während der Aminosäureinfusion, der aufgrund der in der Lösung enthaltenen ketoplastischen Aminosäuren zu erwarten gewesen wäre, konnten wir nicht beobachten.

Anstiege der Glucosekonzentration ließen sich infusionsbedingt in Gruppe II und in Gruppe I nachweisen. Die Lactatkonzentration blieb bei Aminosäuregaben auf der Höhe des postoperativen Spiegels, während sich bei den beiden anderen Gruppen ein leichter Abfall zeigte. Die Harnstoffkonzentration im Plasma stieg nur unter Aminosäureinfusion statistisch sicher an. Die Konzentration der Gesamtlipide wurde von keinem der drei Infusionsprogramme beeinflußt.

Am Ende der Operation fanden wir also in allen drei Gruppen eine deutliche metabolisch azidotische Stoffwechsellage, die aufgrund der z.T. sehr unruhigen Verläufe der Metabolitenkonzentrationen im Serum sicherlich als eine labile Stoffwechsellage bezeichnet werden darf. Anhand

der dargelegten Befunde zeigt sich, daß eine Aminosäure-Infusion auch in dieser frühen Phase nicht zu einer Verstärkung der Azidose und auch nicht zu einer Erhöhung der Ketonkörperkonzentration im Serum führt.

Diese Ergebnisse, die wir innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden fanden, decken sich weitgehend mit denen, die BARTOSCHECK (14) im Zeitraum vom 1. bis 6. postoperativen Tag fand. Die Warnung von BÜNTE (20) vor Aminosäuregaben in der frühen postoperativen Phase können wir daher nicht unterstützen. Es scheint doch vielmehr im Hinblick auf die Besserung der Stickstoffbilanz bei Frischoperierten (TWEEDLE et al. 70) eher geraten zu sein, möglichst früh Aminosäuren zu verabfolgen, zumal HARTIG und seine Mitarbeiter (31, 39) zeigen konnten, daß operierte Ratten auch in der katabolen Phase angebotene Aminosäuren direkt zur Eiweißsynthese verwandten.

Nicht ohne weiteres scheint diese Empfehlung der Aminosäuren auch für Kinder zu gelten. HEIRD u. Mitarb. (41) machten entsprechende Untersuchungen und fanden eine metabolische Azidose, die durch die Aminosäuregaben verursacht sein soll.

Nach unseren Ergebnissen, die am erwachsenen Patienten gewonnen wurden, kann die Applikation von synthetischen L-Aminosäuregemischen schon am Operationstag ohne ein erhöhtes Komplikationsrisiko seitens des Säure-Basen-Haushaltes durchgeführt werden.

7. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

A. Zusammenfassende Werke.

1. DEUTSCH, E., G. GEYER
Laboratoriumsdiagnostik
Verlag August Steinkopf, Berlin,
1. Auflage 1969
2. FREY, R., W. HÜGIN, O. MAYRHOFER
Lehrbuch der Anästhesie und Wiederbelebung
Springer Verlag, 2. Auflage 1971
3. GEIGY
Wissenschaftliche Tabellen
Documenta Geigy, 6. Auflage 1960
4. KARLSON, P.
Kleines Lehrbuch der Biochemie
Georg Thieme Verlag, 6. Auflage 1967
5. KUCHER, R., K. STEINBEREITHNER
Intensivstation, Intensivpflege und
Intensivtherapie
Georg Thieme Verlag, 1. Auflage 1972
6. WALCHER, W.
Praktikum der Physik
Teubner Verlag Stuttgart, 1. Auflage 1967

B. Einzelarbeiten.

7. ABDERHALDEN

zitiert nach Nr.: 17

8. AHNEFELD, F.W., R. FREY, M. HALMAGYI, KREUSCHNER

Infusionstherapie und parenterale Ernährung
bei chirurgischen Patienten

Dtsch. Med. Wschr. 89, 1871 (1964)

9. AHNEFELD, F.W., M. HALMAGYI, I. ALBERTS

pH-Wert und Pufferkapazität kolloidaler
und kristalloider Infusionslösungen

Anästh. u. Wiederblbg. Buch No. 35, 131
Springer Verlag

10. ALLGÖWER, M., P. BURCKHARDT, U. F. GRUBER

Zur Problematik des posttraumatischen
Katabolismus

Anästh. u. Wiederblbg. 6, 13 (1966)

11. ASTRUP, P.

Erkennung der Störungen des Säure-Basen-
Haushaltes und ihre klinische Bedeutung

Klin. Wschr. 15, 50 (1957)

12. BANSI, H.W.

Der Stoffwechsel bei intravenöser Applika-
tion von Nährlösungen insbesondere synthe-
tisch zusammengestellter Aminosäure -
lösungen.

Klin. Wschr. 42, 332 (1964)

13. BANSI, H.W., P.JÜRGENS, G.MÜLLER, M.ROSTIN
Stoffliche und energetische Verwertung
von Aminosäuren bei parenteraler Anwendung
Anästh. u. Wiederblbg. 6, 1 (1966)
14. BARTOSCHECK, M., P.RUDOLPH, H.D.WEISHAAR, W.WEBER
Das Verhalten des postoperativen Säure-
Basen-Haushaltes nach Aminosäureinfusion
Anästhesist 6 (1973)
15. BAUER, B.L., K.SCHULTIS
Posttraumatische Katabolie und parenterale
Ernährung - Der Eiweißstoffwechsel
Actuelle Chir. 5, 281 (1966)
16. BAUER, H. (München)
Klinische Bedeutung des Säure-Basen-Haus-
haltes
Anästh. u. Wiederblbg. 13, 16 (1966)
17. BECKER, A., H.SCHMIDTBORN
Über die parenterale Ernährung mit
reinen Aminosäuren
Scripta therapeutica (J. Pfrimmer)
12, (1964)
18. BERGMAYER, H.U., E.BERNT
Enzymatische Bestimmung von Acetacetat
und β -Hydroxybutyrat im Blut
Enzym. biol. clin. 5, 65 (1965)
19. BUCHER, H.
Eiweißstoffwechsel und Trauma
Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir.
283, 361 (1956)

20. BÜNTE, H., U. BRAUN, K. SCHWEMMLE
Steigerung der postoperativen Azidose
durch Aminosäureinfusion
Chirurg 9, 407
21. BUGLIA
zitiert nach Nr.: 23
22. BUSSMANN, J. F., E. TRÄBERT-KREFELD
Klinische Untersuchungen über die Ver-
wertung infundierter Aminosäuren
Langenbecks Arch. klin. Chir.
316, 602 (1966)
23. CARSTENSEN, E.
Die Geschichte der Infusionstherapie
und parenteralen Ernährung
Wissenschaftliche Information Fresenius,
3, 3 (1970)
24. CARSTENSEN, E., F. JEKAT, W. KRAFFT
Therapie der Hypoproteinämie chirurgischer
Patienten
Actuelle Chir. 7, 135 (1972)
25. CHAU, J. G. M., M. J. ASH, S. LIN, D. M. HAYS
Hyperalimentation with amino-acid and
casein hydrolysate solutions, mechanism
of acidosis
Journal of the American Medical
Association, June 26, 220, 172 (1972)
26. DECKNER, K., K. BRAND, E. KOFRANYI
Untersuchungen über die Verträglichkeit von
parenteral verabreichten Aminosäuremustern
Klin. Wschr. 13, 795 (1970)

27. DOHRMANN, R.
Elektrolyttherapie und parenterale
Ernährung in der Chirurgie
Melsunger med. pharm. Mittlg. 98
28. DOHRMANN, R.
Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes
beim chirurgischen Patienten
Anästh. u. Wiederblbg. 13, 30 (1966)
29. DULCE, H. J.
Untersuchungen des Säure-Basen-Haushaltes
Internist 5, 51 (1964)
30. ECKART, J., M. ODUAH
Die parenterale Ernährung im Rahmen der
prae- und postoperativen Intensivbehandlung
Med. Mittlg. (Melsungen) 41, 7 (1967)
31. FEKL, W.
Aminosäuren in der parenteralen Ernährung
Z. Ernährungswiss. Suppl. 13, 16 (1972)
32. FREUCHEN, I., J. OSTERGAARD
Parenteral Nutrition of Surgical Patients
Fette in der Medizin Bd. 6, 1 (1965)
Pallas-Verlag Lochham bei München
33. FREY, R., M. HALMAGYI
Erfahrungen mit der parenteralen Ernährung
in der Operationsvor- und -nachbehandlung
Anästh. u. Wiederblbg. 6, 61 (1966)
34. FÖRSTER, H.
Grundlagen für die Verwendung der drei
Zuckeraustauschstoffe Fructose, Sorbit
und Xylit
Medizin u. Ernährung 1, 7 (1972)

35. FÖRSTER,H.

Sind bei Infusion von Zuckeraustausch-
stoffen echte Nebenwirkungen zu er-
warten ?

36. GEROK,W.

Überwachung des Proteinstoffwechsels und
Ernährung bei der Intensivpflege
Verh. d. dtsh. Gesellsch. für innere
Medizin 74, 313 (1968)

37. GRIEM,W., K.LANG

Versuche zur parenteralen Ernährung mit
Aminosäure-Sorbit-Lösungen
Klin. Wschr. 28, 336 (1960)

38. HALDER,E.

Stoffwechselveränderungen bei chirurgi-
schem Trauma
Langenbecks Arch. klin. Chir. 294,
394 (1960)

39. HARTIG,W., K.WETZEL, O.GEBHARDT, H.D.CZARNETZKI,
G.HÜBNER

Z. exp. Chir. 3, 566 (1970)

40. HARTMANN,G.

Praxis der parenteralen Ernährung
Münchener med. Wschr. 45, 2373 (1967)

41. HEIRD,W.C., R.B.DELL, J.M.DRISCOLL Jr., B.GREBIN,
R.W.WINTERS

Metabolic Acidosis Resulting From
Intravenous Alimentation Mixtures Con-
taining Synthetic Amino-Acids
New Engl. J. of Med. 287, 943 (1972)

42. HELLER, L., A. BECKER, A. BECK, F. MÜLLER
Zur Frage der Verwertung infundierter
Aminosäurelösungen
Klin. Wschr. 6, 317 (1967)
43. KEIL (Nagold)
Bericht über das internationale Symposium
über bilanzierte Ernährung in der
Therapie
Anästhesist 19, 444 (1970)
44. KEIL, H. R. (Hamburg)
Postoperative Infusionsbehandlung
Dtsch. med. Wschr. 4, 153 (1965)
45. KEIL, H. R. (Hamburg)
Zu den Erfahrungen mit der parenteralen
Ernährung in der Operationsvor- und
-nachbehandlung
Anästh. u. Wiederblbg. 6, 71 (1966)
46. KLUTHE, R., H. QUIRIN, D. OECHSELN, A. WENIG
Med. Klin. 62, 1020 (1967)
47. KNAUFF, H. G., G. MAYER, W. SCHOLL, B. MILLER
Über die Stickstoffbilanz bei parentera-
ler Ernährung mit verschiedenen Amino-
säurelösungen
Dtsch. med. Wschr. 20, 1057 (1969)
48. LANDERER
zitiert nach Nr. 23
49. LANG
zitiert nach Nr. 23

50. LANGENDORF, H. (Mainz)
Theoretische Grundlagen des Säure-Basen-
Haushaltes
Anästh. u. Wiederblbg. 13, 34 (1966)
51. LATTI
zitiert nach Nr. 23
52. LAWIN, P., H.N. HERDEN
Postoperative Störungen des Säure-Basen-
Haushaltes und ihre Behandlung
Anästh. u. Wiederblbg. 13, 39 (1966)
53. LEVERTON, SWENDSEID
zitiert nach Nr. 17
54. MADDEN, WHIPPLE
zitiert nach Nr. 17
55. MANZKE, H.
Diskussionsbeitrag pH-Wert und Titrations-
azidität aminosäurehaltiger Infusions-
lösungen
Kreislauf- und Stoffwechselprobleme bei
Neugeborenen und Säuglingen
Urban & Schwarzenberg, Berlin 1968, S. 124
56. MAYER, G., H.G. KNAUFF, B. MILLER, H. SCHMIDT, I. STAIB
Beeinflußbarkeit der Stickstoffbilanz
durch eine verschiedene Zusammensetzung
parenteral verabreichter Aminosäurelösun-
gen bei Frischoperierten
Klin. Wschr. 23, 1275 (1969)
57. MÜLLER, G., P. TRAPP, H.W. BANSI, M. ROSTIN
Verwertung intravenös verabreichter
Aminosäuregemische
Klin. Wschr. 8, 436 (1962)

58. MÜLLER, K.H.

Zur Frage der Änderung des Säure-Basen-
Gleichgewichts durch Infusionslösungen
Arzneimittelforschung 13, 607 (1963)

59 a PARSA, M.H., J.M.FERRER, D.V.HABIF, K.A.FORDE
H.B.CHAKRAVORTY, N.N.YOSHIMURA, R.LIPTON

Enteral venous Nutrition with a crystalline
L-Amino-Acid Solution and Hypertonic
Dextrose
From the Columbia University, Department
of Surgery Harlem Hospital Center
New York

59 b PFEIL

Persönliche Mitteilung

60. ROSE, W.C.

The amino acid requirements of adult man
Fed. Proc. 8, 546 (1949)

61. SCHEGA, W.

Beitrag zur parenteralen Ernährung in
der Chirurgie
Dtsch. med. Wschr. 20, 925 (1967)

62. SCHEIBE, O.

Die metabolische Azidose in der Chirurgie
Med. Mitt. (Melsungen) 40, 25 (1966)

63. SCHETTLER, G.

Klinische Grundlagen der parenteralen
Ernährung
Dtsch. med. Wschr. 52, 2667 (1962)

64. SIGAARD-ANDERSEN, O.
The Acid-Base-Status of the Blood
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 15,
211 (1963)
65. SIGAARD-ANDERSEN, O., K. ENGEL
A new acid-base nomogramm revised
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 14,
598 (1962)
66. SIGAARD-ANDERSEN, O., K. ENGEL
A new acid-base nomogramm. An improved
method for the calculation of the relevant
acid-base data
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 12,
177 (1960)
67. SIGAARD-ANDERSEN, O., K. ENGEL, JÖRGENSEN, P. ASTRUP
A micromethod for determination of pH,
carbon dioxid tension, base excess and
standard bicarbonate in capillary blood
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 12,
172 (1972)
68. STEINBEREITHNER, K.
Aminosäuren als Eiweißersatz
Anästhesist 7, 238 (1958)
69. STEINBEREITHNER, K.
Probleme und Möglichkeiten der sogenannten
vollständigen parenteralen Ernährung unter
besonderer Berücksichtigung der Aminosäuren
Med. Mitt. (Melsungen) 40, 59 (1966)
70. TWEEDLE, D. E. F., J. SPIREY, I. D. A. JOHNSTON
Choice of intravenous Amino-Acid Solutions
for use after surgical operation
Metabolism 22, 173 (1973)

71. TREMOLIERES

zitiert nach Nr. 17

72. WENZEL, M.

Klinische Erfahrungen mit L-Aminosäuren in
der postoperativen parenteralen Ernährung
Anästhesist 17, 177 (1968)

73. WENZEL, M.

Parenterale Ernährung und Säure-Basen-
Haushalt
Anästh. u. Wiederblbg. 5, 398 (1968)

74. ZERWECK, W., W. LEBEN, G. VÖLKE

Erfahrungen mit L-Aminosäuren in der
postoperativen Phase
Chirurg 5, 2 (1968)

75. ZIMMERMANN, W. E.

Metabolic Disorders, Renal and Hepatic Blood
Flow in Shock und the Effect of Infusion
Fluids on Parameters of Acid-Base-Balance
Modified Gelantines as Plasma Substitutes;
Bibl. haemat. No. 33, pp 408 - 424
(Karger, Basel - New York)

76. ZIMMERMANN, W. E.

Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes
beim Schock
Anästh. u. Wiederblbg. 13, 46 (1966)

77. ZUCKSCHWERDT, RODEWALD

zitiert nach Nr. 62

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Aurich, Beckmann, Berendes, Bommer, Braasch, Brück, Buchholz, Daume, Dimroth, Dölle, Eissner, Engelhardt, Exner, Friedrich, Ganz, Golenhofen, Graul, Hamelmann, Hardewig, Henessen, Hensel, Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Hort, Hupe, Jacob, Kaffarnik, Karlson, Koch, Koecke, Köhler, Koransky, Korb, Linneweh, Mahr, Mann, Martini, Nesswetha, Nöth, Oehmig, Petry, Pots, Reim, Rodeck, Rohen, Schimmassek, Schleyer, Schmitz-Moormann, Seidel, Sekenis, Siegert, Straub, Streicher, Struck, Stuke, Uhlarik, Vakilzadeh, Vogt, Voss, Walcher, Wehrmeyer, Wesemann, Wiegandt, Zilliken.

LEBENS LAUF

Am 24. 10. 1948 wurde ich, Ulrich Lips, wohnhaft in 56 Wuppertal-11, Lettow-Vorbeck-Str. 5, als erster und einziger Sohn der Eheleute Dr. med. Günter Lips und Frau Hedwig, geborene Feuerstein, in Haan, Landkreis Düsseldorf-Mettmann, geboren.

1955 wurde ich in die evangelische Volksschule Gebhardtstraße in Wuppertal-Vohwinkel eingeschult. 1959 bestand ich die Aufnahmeprüfung für das Gymnasium und wechselte auf das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium Mackensenstraße ebenfalls in Wuppertal-Vohwinkel. Dort bestand ich am 3. Juli 1967 die Reifeprüfung.

Zum Wintersemester 1967/68 konnte ich dann mein Medizinstudium an der Philipps-Universität Marburg/Lahn aufnehmen. Im September 1968 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im März 1970 die ärztliche Vorprüfung, beide in Marburg. Das medizinische Staatsexamen legte ich am 31. Juli 1973 in Marburg ab.

Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent am Kreiskrankenhaus Osterode in 336 Osterode am Harz, Fuchshallerweg 80, tätig.

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps Universität Marburg zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel

Stoffwechseluntersuchungen bei Aminosäureinfusion in der frühen postoperativen Phase mit einem methodischen Beitrag zur Bestimmung der Gesamtpufferkapazität des Vollblutes

in der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg unter Leitung von Herrn Prof. Dr. E. Struck mit Unterstützung durch Herrn G. Lay ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt habe und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde teilweise in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Langenbecks Archiv für Chirurgie Suppl. 1973,
Springer Verlag.

Marburg, den April 1974

Ulrich Lips

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. E. Struck für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit und der Übernahme des Referates.

Herrn Prof. Dr. H. Hamelmann möchte ich für die Arbeitsmöglichkeit in der Chirurgischen Univ.-Klinik Marburg und für die Übernahme des Correferates danken.

Herrn Dr. med. Nitschke danke ich für seine Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und seine Mitarbeit bei der Diskussion der Ergebnisse.

